

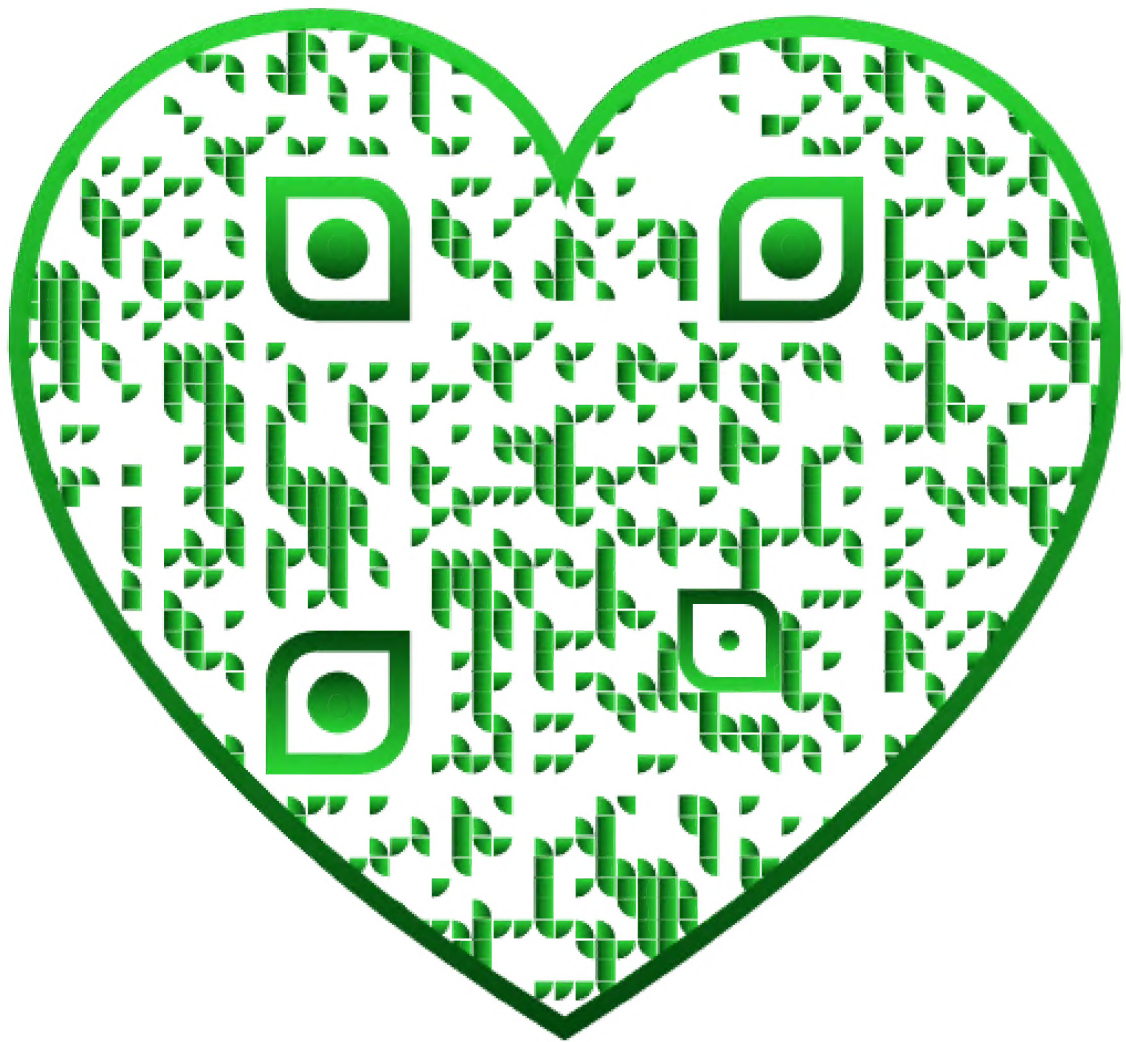


ESQUIZOFRENIA

TEORIA E CLÍNICA

ANTONIO EGIDIO NARDI • JOÃO QUEVEDO
ANTÔNIO GERALDO DA SILVA // ORGANIZADORES





ESQUIZOFRENIA



ABP
Associação
Brasileira de
Psiquiatria



A Artmed é a editora
oficial da ABP

Nota: A medicina é uma ciência em constante evolução. À medida que novas pesquisas e a experiência clínica ampliam o nosso conhecimento, são necessárias modificações no tratamento e na farmacoterapia. Os organizadores/coautores desta obra consultaram as fontes consideradas confiáveis, num esforço para oferecer informações completas e, geralmente, de acordo com os padrões aceitos à época da publicação. Entretanto, tendo em vista a possibilidade de falha humana ou de alterações nas ciências médicas, os leitores devem confirmar estas informações com outras fontes. Por exemplo, e em particular, os leitores são aconselhados a conferir a bula de qualquer medicamento que pretendam administrar, para se certificar de que a informação contida neste livro está correta e de que não houve alteração na dose recomendada nem nas contraindicações para o seu uso. Essa recomendação é particularmente importante em relação a medicamentos novos ou raramente usados.



E77 Esquizofrenia : teoria e clínica [recurso eletrônico] / Organizadores, Antonio Egidio Nardi, João Quevedo, Antônio Geraldo da Silva. – Porto Alegre : Artmed, 2015.
(Teoria e Clínica).

Editado como livro impresso em 2015.
ISBN 978-85-8271-163-7

1. Esquizofrenia. I. Nardi, Antonio Egidio. II. Quevedo, João.
III. Silva, Antônio Geraldo da.

CDU 616.895.8

Catálogo na publicação: Poliana Sanchez de Araujo – CRB 10/2094

ESQUIZOFRENIA

TEORIA E CLÍNICA

**ANTONIO EGIDIO NARDI •
JOÃO QUEVEDO • ANTÔNIO GERALDO DA SILVA**
ORGANIZADORES

Versão impressa
desta obra: 2015



2015

© Artmed Editora Ltda., 2015

Gerente editorial
Letícia Bispo de Lima

Colaboraram nesta edição:

Coordenadora editorial
Cláudia Bittencourt

Capa
Tatiana Sperhacke

Preparação de original
Camila Wisnieski Heck

Leitura final
Antonio Augusto da Roza

Projeto gráfico e editoração eletrônica
Bookabout – Roberto Carlos Moreira Vieira

Reservados todos os direitos de publicação à
ARTMED EDITORA LTDA., uma empresa do GRUPO A EDUCAÇÃO S.A.
Av. Jerônimo de Ornelas, 670 – Santana
90040-340 – Porto Alegre, RS

Fone: (51) 3027-7000 Fax: (51) 3027-7070

É proibida a duplicação ou reprodução deste volume, no todo ou em parte,
sob quaisquer formas ou por quaisquer meios (eletrônico, mecânico, gravação,
fotocópia, distribuição na Web e outros), sem permissão expressa da Editora.

SÃO PAULO
Av. Embaixador Macedo Soares, 10.735 – Pavilhão 5
Cond. Espace Center – Vila Anastácio
05095-035 – São Paulo, SP
Fone: (11) 3665-1100 – Fax: (11) 3667-1333

SAC 0800 703-3444 – www.grupoa.com.br

IMPRESSO NO BRASIL
PRINTED IN BRAZIL

Antonio Egidio Nardi

Psiquiatra. Professor titular da Faculdade de Medicina, Instituto de Psiquiatria, Universidade Federal do Rio de Janeiro (IPUB/UFRJ). Membro titular da Academia Nacional de Medicina.

João Quevedo

Psiquiatra. Doutor em Ciências Biológicas (Bioquímica) pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Professor titular de Psiquiatria e coordenador do Curso de Medicina da Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC). Professor visitante no Department of Psychiatry and Behavioral Sciences da The University of Texas Medical School at Houston, Estados Unidos. Pesquisador 1A do CNPq.

Antônio Geraldo da Silva

Psiquiatra. Especialista em Psiquiatria e em Psiquiatria Forense pela Associação Brasileira de Psiquiatria (ABP/AMB/CFM). Doutoramento em Bioética pela Universidade do Porto – CFM. Presidente da ABP. Professor de Psiquiatria do HUCCF – Unimontes. Médico psiquiatra da Secretaria de Saúde do Distrito Federal. Diretor acadêmico do PROPSIQ.

Alexandra Ioppi Zugno

Farmacêutica-bioquímica. Doutora em Ciências Biológicas (Bioquímica) pela UFRGS. Professora adjunta do Curso de Medicina e professora do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da UNESC.

Alexandre Andrade Loch

Psiquiatra. Doutor em Ciências pelo Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (IPq-HCFMUSP). Pesquisador e coordenador de atendimento do Grupo de Psicoses do Laboratório de Neurociências (LIM-27) do HCFMUSP.

Alexandre Martins Valença

Psiquiatra. Psiquiatra Forense pela ABP. Mestre e Doutor em Psiquiatria pelo IPUB/UFRJ.

Pós-doutorado em Fisiologia da Respiração pelo Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho (IBCCF), UFRJ. Professor associado do Departamento de Psiquiatria e Saúde Mental da Universidade Federal Fluminense (UFF). Professor do Programa de Pós-graduação em Psiquiatria e Saúde Mental do IPUB/UFRJ. Médico da Divisão de Saúde do Trabalhador (DVST/UFRJ) e do Programa de Ensino e Pesquisa em Psiquiatria Forense do IPUB/UFRJ. Pesquisador do Laboratório de Pânico & Respiração do IPUB/UFRJ.

Ana Paula Nogueira de Magalhães

Enfermeira. Mestre em Saúde Coletiva pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Doutora em Ciências pela Escola de Enferma-

gem da USP. Professora assistente do Curso de Enfermagem da Universidade Federal de Alagoas (UFAL), *Campus Arapiraca*.

André B. Veras

Psiquiatra. Doutor em Psiquiatria pela UFRJ. Professor do Programa de Mestrado e Doutorado em Psicologia da Saúde da Universidade Católica Dom Bosco (UCDB).

Antonio Lucio Teixeira

Psiquiatra e neurologista. Professor de Neurologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

Cintia Bastos Ferreira

Enfermeira. Especialista em Saúde da Família pela Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL). Especialista em Enfermagem Obstétrica pela UFAL. Mestre em Ensino na Saúde pela UFAL. Professora assistente do Curso de Enfermagem da UFAL.

Clarissa Severino Gama

Psiquiatra. Mestre e Doutora em Medicina (Ciências Médicas) pela UFRGS. Estágio de pós-doutorado na Universidade de Melbourne, Austrália. Professora adjunta do Departamento de Psiquiatria e Medicina Legal da UFRGS. Pesquisadora do CNPq.

Elie Cheniaux

Psiquiatra. Especialista em Psiquiatria pela ABP. Mestre e Doutor pelo IPUB/UFRJ. Pós-doutorado no Instituto Alberto Luiz Coimbra de Pós-graduação e Pesquisa de Engenharia (COPPE) da UFRJ e pela Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro (PUC-Rio). Professor associado da Faculdade de Ciências Médicas da UERJ. Docente do Programa de Pós-graduação em Psiquiatria e Saúde Mental do IPUB/UFRJ e do Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas da Universidade Estadual do Rio de Janeiro (UERJ). Membro associado e docente da Sociedade Psicanalítica do Rio de Janeiro (SPRJ).

Elisa Brietzke

Psiquiatra. Doutora em Psiquiatria pela UFRGS. Professora adjunta de Psiquiatria e Saúde Mental da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp).

Eliza Barretto

Psiquiatra. *Fellow* em Terapia Cognitiva pelo Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, Estados Unidos. Mestre em Psiquiatria pela USP. Terapeuta certificada pela Federação Brasileira de Terapias Cognitivas (FBTC).

Fabiano Rosa Agostinho

Médico. Doutor em Neurociências pela UNESC. Médico chefe da Seção de Medicina do Posto Médico de Guarnição do 15º Batalhão de Logística do Exército.

Fábio Barbirato

Psiquiatra. Professor de Psiquiatria da PUC-Rio. Chefe do Setor de Psiquiatria da Infância e Adolescência do Hospital Geral da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro.

Flávia Paes

Psicóloga. Especializanda em Neuropsicologia na USP. Especialista em Terapia Cognitivo-comportamental pela Universidade Estácio de Sá (UNESA). Mestre em Metrologia pela PUC-Rio. Doutoranda em Saúde Mental pelo IPUB/UFRJ. Professora de Neuropsicologia das Faculdades Integradas Maria Thereza (FAMATH).

Francisco B. Assumpção Jr.

Psiquiatra. Professor livre docente pela FMUSP. Professor associado do Instituto de Psicologia da USP (IPUSP). Membro da Academia Paulista de Psicologia (cadeira 17) e da Academia de Medicina de São Paulo (cadeira 103).

Geraldo F. Busatto

Psiquiatra. Professor titular do Departamento & Instituto de Psiquiatria da FMUSP.

Homero Vallada

Psiquiatra. PhD pelo King's College de Londres, Inglaterra. Livre-docente pela FMUSP. Coordenador do Programa de Genética e Farmacogenética (ProGene) do IPq-HCFMUSP e responsável pelo LIM-23 do HCFMUSP. Pesquisador nível 2 do CNPq.

Itiro Shirakawa

Psiquiatra. Professor titular do Departamento de Psiquiatria da Unifesp – Escola Paulista de Medicina (EPM). Vice-presidente da ABP.

Izabela G. Barbosa

Psiquiatra. Mestre e Doutora em Neurociências pela UFMG. Pós-doutoranda no Programa de Neurociências da UFMG.

Josiane Budni

Farmacêutica. Mestre em Neurociências pela Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). Doutora em Bioquímica pela UFSC. Professora do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da UNESC.

Juliana Nassau Fernandes

Psicóloga.

Jussara Mendonça Alvarenga

Psiquiatra. Mestre e doutoranda em Ciência da Saúde no Centro de Pesquisa René Rachou, Fiocruz. Psicogeriatra do Hospital da Polícia Militar do Estado de Minas Gerais (HPMMG).

Karine da Silva Figueiredo

Bacharel em Direito. Graduanda em Psicologia na Universidade Paulista, Distrito Federal (UNIP-DF).

Leandro F. Malloy-Diniz

Neuropsicólogo. Doutor em Farmacologia Bioquímica e Molecular pela UFMG. Professor da Faculdade de Medicina da UFMG. Presidente da Sociedade Brasileira de Neuropsicologia (SBNp).

Leonardo Gazzí Costa

Psiquiatra. Pesquisador do Laboratório Interdisciplinar de Neurociências Clínicas (LINC) da Unifesp.

Marcus V. Zanetti

Psiquiatra. Doutor em Ciências pela FMUSP. Pesquisador do Laboratório de Neuroimagem em Psiquiatria (LIM-21) e do Grupo de Psicoses (LIM-27) do Departamento & Instituto de Psiquiatria da FMUSP.

Mariana Pedrini Uebel

Psiquiatra. Especialista em Psiquiatria da Infância e Adolescência pela ABP. Mestre em Psiquiatria pela UFRGS. Doutora em Psiquiatria pela UFRGS e Columbia University Psychiatry Institute at New York, Estados Unidos. Pós-doutoranda e pesquisadora do Laboratório Interdisciplinar de Neuroimagem e Cognição (LiNC) da Unifesp.

Marilene Zimmer

Psicóloga. Mestre em Psiquiatria Social pela Universidade de Barcelona, Espanha. Doutora em Ciências Médicas (Psiquiatria) pela UFRGS. Professora adjunto de Psicologia na Universidade Federal do Rio Grande (FURG).

Marina Dalla Barba Londero

Médica. Residente em Psiquiatria no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Doutoranda no Programa de Pós-graduação em Psiquiatria da UFRGS.

Marina Dyskant Mochcovitch

Psiquiatra. Mestre em Psiquiatria pelo Programa de Pós-graduação em Psiquiatria e Saúde Mental do IPUB/UFRJ. Pesquisadora do IPUB/UFRJ.

Marina Saraiva Garcia

Psicóloga. Especialista em Psicologia Clínica pelo Conselho Federal de Psicologia (CFP). Psicóloga da Secretaria de Saúde do Distrito Federal – Adolescente.

Maurício Henriques Serpa

Psiquiatra. Doutorando no Departamento de Psiquiatria da FMUSP. Pesquisador do Laboratório de Neuroimagem em Psiquiatria (LIM-21) e do Grupo de Psicoses (LIM-27) do Departamento & Instituto de Psiquiatria da FMUSP. Pesquisador do Núcleo de Apoio à Pesquisa em Neurociência Aplicada (NAPNA) da USP.

Paulo Belmonte-de-Abreu

Psiquiatra. Especialista em Educação (Métodos e Técnicas de Ensino) pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS). Mestre em Health Sciences pela The Johns Hopkins University, Estados Unidos. Mestre em Medicina pela Universidade de Braga, Portugal. Doutor em Medicina pela UFRGS. Pós-doutorado em Biologia Molecular pela UFRGS. Professor associado do Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da UFRGS. Professor do Programa de Pós-graduação em Psiquiatria da UFRGS. Pesquisador do CNPq.

Raffael Massuda

Psiquiatra. Doutor em Psiquiatria pela UFRGS.

Rodrigo Nicolato

Psiquiatra. Professor adjunto e subchefe do Departamento de Saúde Mental da Faculdade de Medicina da UFMG. Subcoordenador do colegiado do Curso de Medicina da UFMG. Orientador de mestrado e doutorado do Programa de Pós-graduação em Medicina Molecular da Faculdade de Medicina da UFMG.

Sergio Eduardo de Carvalho Machado

Neurocientista. Mestre e Doutor em Saúde Mental pelo IPUB/UFRJ. Pós-doutorado em Neurofilosofia pelo Instituto de Filosofia da Universidade Federal de Uberlândia (IFILO/UFU). Pós-doutorando em Psiquiatria no Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia Translacional em Medicina (INCT-TM) e no IPUB/UFRJ. Professor do Programa de Pós-graduação em Psiquiatria e Saúde Mental do IPUB/UFRJ. Professor do Programa de Pós-graduação em Ciência da Atividade Física da Universidade Salgado de Oliveira (Universo).

Sergio Tamai

Psiquiatra. Doutor em Medicina (Psiquiatria) pela FMUSP. Professor assistente da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP).

Silvia Hoirisch-Clapauch

Médica. Hematologista do Hospital Federal dos Servidores do Estado, Ministério da Saúde.

Thalita Gabínio

Psicóloga. Pós-graduada em Psicoterapia de Orientação Psicanalítica pela UCDB. Candidata em Formação Psicanalítica pelo Instituto de Psicanálise da Sociedade Psicanalítica de Mato Grosso do Sul (SPMS). Mestranda em Psicologia da Saúde na UCDB. Docente do Curso de Especialização em Residência Médica em Psiquiatria da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS).

Thaysse Ricci

Graduanda em Psicologia na Universidade Anhanguera-Uniderp.

Verônica de Medeiros Alves

Enfermeira. Mestre em Ciências da Saúde pela UFAL. Doutoranda em Saúde Mental e Psiquiatria na UFRJ. Docente da Disciplina de Saúde Mental do Curso de Enfermagem da Uniderp.

Yuan-Pang Wang:

Psiquiatra. Mestre e Doutor em Psiquiatria pelo Departamento de Psiquiatria da FMUSP. Médico assistente do IPq-HCFMUSP. Pesquisador do Núcleo de Epidemiologia Psiquiátrica (LIM-23) da FMUSP. Membro da International Federation of Psychiatric Epidemiology e World Psychiatric Association – section of Epidemiology and Public Health. Editor associado da revista BMC Public Health.



Agradecimentos

Às nossas esposas e filhos pela compreensão em relação ao tempo que dedicamos ao trabalho acadêmico, muitas vezes em detrimento de atividades em família.

À Associação Brasileira de Psiquiatria pelo apoio e chancela à coleção Teoria e Clínica.

Ao Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia Translacional em Medicina, financiado pelo CNPq, pela infraestrutura e condições que tem oferecido às nossas pesquisas.

Aos pacientes, fonte constante de inspiração na luta por uma psiquiatria de qualidade.

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.



Apresentação

Nas últimas décadas, tem havido um enorme crescimento do conhecimento em psiquiatria e em neurociências, com grande aplicação na compreensão das bases biológicas e fisiopatológicas dos transtornos mentais, sedimentando sua prática clínica em bases mais sólidas e, assim, aproximando a psiquiatria das áreas mais desenvolvidas da medicina, em contraposição ao distanciamento outrora vigente, com óbvios benefícios para todos. Dentre os transtornos psiquiátricos, a esquizofrenia vem recebendo grande atenção, e os desdobramentos desses avanços tornam necessário que se elaborem obras que sistematizem esses conhecimentos e os tornem acessíveis para os clínicos em sua prática diária.

A Artmed lança, neste momento, *Esquizofrenia: teoria e clínica*, obra organizada pelos doutores Antonio Egidio Nardi, João Quevedo e Antônio Geraldo da Silva, que ilustra, com um texto atualizado e abrangente, de forma singular esse espantoso volume de conhecimentos e seus reflexos na prática clínica psiquiátrica.

Assim, este livro reúne todas as condições para ser utilizado tanto no ensino de psiquiatria quanto como fonte de consulta para a prática clínica na especialidade. Deverá ser uma opção de leitura para alunos da graduação, pós-graduandos, residentes e profissionais da área da saúde mental que queiram ter em mãos um texto amplo, abrangente, atualizado e didático.

Jaime Hallak

*Departamento de Neurociências e
Ciências do Comportamento – Faculdade
de Medicina de Ribeirão Preto –
Universidade de São Paulo (USP)*

Rodrigo Affonseca Bressan

*PhD pelo King's College London.
Coordenador do Laboratório de Neurociência
Integrativa (LiNC) e professor associado livre
docente do Departamento de Psiquiatria da
Universidade Federal de São Paulo (Unifesp)*

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.



Prefácio

Esquizofrenia é o novo livro da série Teoria e Clínica, que já contava com as obras *Transtorno bipolar*, *Depressão*, *Transtorno de pânico* e *Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade*. O objetivo da série é que cada obra apresente a visão mais completa possível do diagnóstico e do tratamento do transtorno psiquiátrico em questão, com sólida fundamentação teórica e prática, além de orientação à abordagem terapêutica.

A escolha do tema esquizofrenia se deve ao fato de esse ser um dos mais gra-

ves transtornos psiquiátricos existentes, cujo surgimento modifica de forma importante e desfavorável o histórico de vida de seu portador, com grande impacto em sua família e meio social.

Neste livro são apresentadas as mais importantes teorias da sua gênese, bem como as melhores ferramentas clínicas necessárias ao diagnóstico acurado e ao tratamento preciso, dos pontos de vista tanto farmacológico como psicoterapêutico e psicossocial.

Boa leitura!

Os Organizadores

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.



Sumário

1	Histórico do conceito de esquizofrenia.....	17
	Alexandre Martins Valença, Antonio Egidio Nardi	
2	Epidemiologia e custos da esquizofrenia.....	25
	Alexandre Andrade Loch, Yuan-Pang Wang	
3	Psicopatologia e diagnóstico da esquizofrenia.....	37
	Elie Cheniaux	
4	Neurobiologia da esquizofrenia.....	45
	Marina Dalla Barba Londero, Raffael Massuda, Clarissa Severino Gama	
5	Modelos animais de esquizofrenia	53
	Josiane Budni, Alexandra Ioppi Zugno, João Quevedo	
6	Genética e esquizofrenia	63
	Homero Vallada	
7	Neuroimagem na esquizofrenia.....	75
	Marcus V. Zanetti, Maurício Henriques Serpa, Geraldo F. Busatto	
8	Esquizofrenia: contribuições da neuropsicologia.....	87
	Juliana Nassau Fernandes, Marina Saraiva Garcia, Karine da Silva Figueiredo, Antônio Geraldo da Silva, Leandro F. Malloy-Diniz	
9	Primeiro episódio psicótico	95
	Marina Dyskant Mochcovitch	
10	Comorbidades da esquizofrenia: o papel do sistema do ativador do plasminogênio	107
	Silvia Hoirisch-Clapauch, Antonio Egidio Nardi	
11	Comorbidades psiquiátricas na esquizofrenia.....	117
	Thalita Gabínio, Thaysse Ricci, André B. Veras	
12	Tratamento farmacológico da esquizofrenia: antipsicóticos de primeira geração	129
	Fabiano Rosa Agostinho, Sergio Tamai, Antônio Geraldo da Silva, Itiro Shirakawa	

13	Tratamento farmacológico da esquizofrenia: antipsicóticos de segunda geração	147
	Fabiano Rosa Agostinho, Sergio Tamai, Itiro Shirakawa, Antônio Geraldo da Silva	
14	Tratamento farmacológico da esquizofrenia: antipsicóticos de terceira geração	165
	Sergio Tamai, Itiro Shirakawa, Fabiano Rosa Agostinho, Antônio Geraldo da Silva	
15	Tratamentos biológicos não farmacológicos para esquizofrenia	173
	Sergio Eduardo de Carvalho Machado, Flávia Paes	
16	Terapia cognitiva para esquizofrenia	183
	Eliza Barretto	
17	Abordagens psicossociais em esquizofrenia	191
	Marilene Zimmer, Paulo Belmonte-de-Abreu	
18	Comportamento suicida na esquizofrenia	201
	Verônica de Medeiros Alves, Cintia Bastos Ferreira, Ana Paula Nogueira de Magalhães	
19	Esquizofrenia na infância e na adolescência	211
	Francisco B. Assumpção Jr., Fábio Barbirato	
20	Esquizofrenia no idoso	219
	Izabela G. Barbosa, Antonio Lucio Teixeira	
21	Esquizofrenia e gestação	231
	Mariana Pedrini Uebel, Leonardo Gazzi Costa, Elisa Brietzke	
22	Esquizofrenia resistente ao tratamento	241
	Rodrigo Nicolato, Jussara Mendonça Alvarenga	
	Índice	253

Histórico do conceito de esquizofrenia

Alexandre Martins Valença
Antonio Egidio Nardi

INTRODUÇÃO

A esquizofrenia é um transtorno psicótico grave e, em alguns períodos da história médica, foi o símbolo máximo do diagnóstico em psiquiatria. Permanece até hoje como um grande desafio clínico e científico. Não existe um sintoma patognomônico ou curso uniforme para todos os pacientes, e a resposta ao tratamento pode variar enormemente. Além disso, diferentes fatores etiológicos, bioquímicos e psicossociais foram associados ao surgimento desse transtorno.¹

O interesse pela esquizofrenia no curso do tempo confunde-se com a própria história da psiquiatria. Retratos literários, tais como o da loucura de Oreste, na *Oresteia*, de Ésquilo (*Aeschylus* – 525 a.C. a 456 a.C.), ou os murmúrios do Pobre Tom, no *Rei Lear*, de William Shakespeare (1564-1616), deixam claro que as psicoses graves são reconhecidas até mesmo pelos leigos há muitos séculos. Descrições mais técnicas aparecem em livros como *Discoveries of Witchcraft* (Descobertas da bruxaria, publicado em 1584), de Reginald Scot (1538-1599), ou nos textos de Philippe Pinel (1745-1826).¹

A esquizofrenia é um transtorno de etiologia desconhecida. No decorrer dos anos, numerosos sinais e sintomas foram descritos para definir sua caracterização clínica e separá-la de outras doenças mentais. Embora tenham ocorrido inúmeras tentativas nos anos recentes de identificar testes de laboratório ou marcadores biológicos de utilidade clínica que pudessem confirmar a presença do transtorno, o diagnóstico continua a se basear em critérios essencialmente clínicos.²

O transtorno acomete pessoas precocemente com relação à idade, levando a alterações graves do comportamento, do pensamento, do afeto e da vontade. Muitas delas são conduzidas a um longo afastamento de atividades sociais, com enorme desgaste emocional e econômico para os pacientes, suas famílias e a sociedade.

Os grandes avanços da bioquímica, da genética e da terapêutica psicofarmacológica vêm reforçando a crença na etiologia biológica desse transtorno. Entretanto, sabe-se que fatores psicossociais influenciam o início, o tratamento, as recaídas e o prognóstico; em outras palavras, exercem influência em todo o curso da enfermidade.

HISTÓRICO DO CONCEITO

Pode-se considerar que o conceito atual de esquizofrenia é a união de conceitos de doenças mentais independentes de diversos pesquisadores do século XVIII, começando em 1853, com a categoria diagnóstica de *démence précoce*. A descrição do psiquiatra Benedict Morel (1809-1873) se referia a certas formas especiais de demência que surgem na adolescência, com distúrbios do pensamento e do afeto bem como manifestações delirantes. Morel, em 1860, descreveu no *Traité des dégénérescences physiques intellectuelles et morales de l'espèce humaine* que o ponto final da teoria da degeneração seria a demência precoce. Segniram-se as descrições de quadros semelhantes feitas por Ewald Hecker (1843-1909) e denominados de “hebefrenia” (1871). Karl Ludwig Kahlbaum, em 1874, descreveu o grupo de sintomas da catatonia. Foi o primeiro psiquiatra a se preocupar com grupamentos sintomáticos para descrever doenças, trazendo a visão dimensional para o diagnóstico psiquiátrico.¹

Emil Kraepelin (1856-1926), na quinta edição de seu *Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte* (1896), reuniu a *dementia praecox* (de Morel e Hecker), a catatonia (de Karl Ludwig Kahlbaum) e a demência paranoide (conceito do próprio Kraepelin a partir dos estudos de Kahlbaum sobre a paranoia) sob uma rubrica geral de doenças do metabolismo que poderiam levar à demência, junto com o mixedema e o cretinismo. Foi só em 1899 (sexta edição) que a *dementia praecox* ganhou autonomia para se contrapor à “loucura maníaco-depressiva” (*manisch-depressive irhesein*) – que também aparece com autonomia, pela primeira vez, no índice da sexta edição do livro. Essa divisão dos principais quadros psiquiátricos – esquizofrenia e transtornos do humor – permanece até hoje e é motivo de debates e pesquisas.¹

Kraepelin enfatizou a importância do seguimento no diagnóstico, em que os sintomas negativos aumentariam a validade diagnóstica, bem como citou que os sintomas produtivos poderiam ocorrer nas demências clássicas e em transtornos do humor. Descreveu detalhadamente uma série de sintomas na percepção, na atenção, na memória, no pensamento, na linguagem, na orientação, na volição, no afeto e nos movimentos que podem ocorrer em qualquer, mas não em todos os casos de esquizofrenia. Classificou a então demência precoce em três subtipos: hebefrênico, catatônico e paranoide. Emil Kraepelin é considerado o primeiro a ter descrito a esquizofrenia, sobretudo em termos de curso e evolução, ressaltando sua característica crônica e deteriorante. Kraepelin trabalhava em conjunto com Alois Alzheimer, que também estudava indivíduos com comprometimento e deterioração cognitivos graves, porém iniciados em uma idade mais avançada. Os sujeitos que acompanhava, entretanto, desenvolviam “demência” com pouca idade, que o levou a denominá-los de pacientes com “demência precoce”. Kraepelin também teve um papel crucial na separação da demência precoce não apenas da doença de Alzheimer, mas também de um grupo de patologias que denominou “insanidade maníaco-depressiva”. Esta diferia da demência precoce por ter idade de início distribuída por toda a vida, bem como curso e evolução mais episódicos e menos deteriorantes.^{3,4}

Kraepelin considerava que, como em toda medicina, nenhum conjunto de sintomas poderia caracterizar qualquer patologia mental, dada sua grande mutabilidade. O curso e o desfecho da doença seriam as vias régias para tal fim. Mesmo na oitava e última edição de seu tratado, o psiquiatra alemão manteve a coerência, descrevendo com absoluta precisão todos os sintomas que hoje se observam na esquizofrenia, sem definir qualquer um de-

les como central para o diagnóstico. No entanto, nessa edição, mudou de posição, não em relação aos sintomas isoladamente, mas na definição de duas grandes síndromes que caracterizariam a demência precoce:⁵

- a) o enfraquecimento das atividades emocionais que formam as molas propulsoras da volição;
- b) a perda da unidade interna das atividades do intelecto, da emoção e da volição.

Eugen Bleuler (1857-1939), psiquiatra suíço, introduziu o termo “esquizofrenia” para substituir demência precoce em seu *Dementia Praecox oder die gruppe der Schizophrenien*, de 1911. Apresentou o termo pela primeira vez em 1908, no encontro anual da Associação Psiquiátrica em Berlim. Considerava que a natureza das perturbações era diferente daquela dos processos demenciais descritos por Alois Alzheimer ou de outras demências orgânicas. Defendia, ainda, que nem sempre eram precoces. O objetivo de Bleuler era encontrar uma perturbação fundamental em que pudesse basear o diagnóstico sem fixá-lo no curso ou nos quadros finais. O termo “esquizofrenia” (*frenis* = mente; *schizo* = cindida) expressava a dissociação do pensamento dos afetos e da expressão motora. O novo conceito ganhou enorme repercussão. O psiquiatra descreveu sintomas fundamentais, que incluíam os distúrbios na associação do pensamento e nos afetos, a ambivalência e o autismo, além de distúrbios da atenção e avolição. Esses sintomas foram denominados “os 6 As” de Bleuler. Citou também sintomas acessórios, como as alucinações e os delírios.⁶

Para o psiquiatra suíço, as perturbações mais elementares da esquizofrenia pareciam ser uma falta de unidade, uma dissociação e desagregação do pensamento, do sentimento, da vontade e da

sensação subjetiva de personalidade. Esse autor tinha uma visão monotética, isto é, descreveu sintomas que seriam patognômicos e que deveriam estar presentes em todos os casos, fazendo diferença entre sintomas fundamentais e acessórios (delírios, alucinações, sintomas catatônicos, distúrbios da orientação, da memória, da consciência e motores). Introduziu, ainda, a hierarquia de sintomas, em que os fundamentais seriam suficientes para o diagnóstico. Acrescentou mais um subtipo simples e descreveu a esquizofrenia latente. Esses conceitos de Bleuler foram muito prejudiciais para o diagnóstico de esquizofrenia porque apresentam baixas fidedignidade e especificidade. Por insistência do médico suíço, a demência precoce foi rebatizada como esquizofrenia. Bleuler estava convencido de que os sintomas transversais eram características definidoras mais importantes da esquizofrenia do que o curso e a evolução. Enfatizou o “comprometimento cognitivo” como a anormalidade fundamental e unificadora da esquizofrenia, o qual conceitualizou como *splitting*, ou “afrouxamento” da “textura do pensamento”. Batizou tal transtorno de esquizofrenia devido a essa “fragmentação das capacidades mentais”. Também afirmava que o embotamento afetivo, o pensamento peculiar e distorcido (autismo), a abulia, o comprometimento da atenção e a indecisão conceitual (ambivalência) eram quase igualmente importantes; referiu-se a esse grupo de sintomas como “fundamentais”, considerando delírios e alucinações como “acessórios”, uma vez que podiam ocorrer em outros transtornos.⁶

É importante salientar que o afrouxamento associativo era considerado o mais importante dos sintomas fundamentais. Diferentemente dos delírios e das alucinações, os sintomas fundamentais de Bleuler estão em um *continuum* com a normalidade e podem apresentar-se em formas leves, sendo que alguns deles, co-

mo a ambivalência, são comuns em pessoas saudáveis.

O conceito de esquizofrenia tem variado muito ao longo do tempo. A definição de Kraepelin era concisa e objetiva. Embora enfatizasse a importância do comprometimento cognitivo, não elegeu qualquer sintoma como patognomônico. As ideias de Bleuler ampliaram o conceito e ressaltaram a importância tanto da cognição como da emoção e da vontade. As maiores diferenças entre esses autores residem no fato de que as descrições kraepelinianas são puramente empíricas, ao passo que as bleulerianas são guiadas por uma teoria, na qual os sintomas fundamentais são a expressão de uma alteração cerebral subjacente, e os acessórios representam uma reação da personalidade com a emergência daquilo que Bleuler chamou de “complexos afetivamente carregados”.⁵

Eugen Bleuler⁶ e Karl Jaspers,⁷ este último o introdutor do método fenomenológico em psicopatologia, influenciaram toda a psiquiatria a partir da segunda década do século XX. Jaspers⁷ descreveu o delírio primário na esquizofrenia, caracterizado por convicção extraordinária e incomparável certeza subjetiva, impossibilidade de ser influenciado, incorrigibilidade e impossibilidade de conteúdo. afirmou que não importava considerar se o indivíduo já tinha uma personalidade pré-mórbida, mas sim que em determinado momento ele apresentava uma vivência delirante primária que dava início ao processo com alterações da consciência do eu.

O esforço dos fenomenologistas no sentido de procurar descrever com precisão as experiências vividas pelos pacientes teve em Kurt Schneider o resultado mais bem-sucedido do ponto de vista clínico. Schneider afirmava que, para se fazer o diagnóstico de esquizofrenia, era preciso um critério sintomatológico, um critério clínico que realmente representasse os

sintomas da doença. O autor, em seu livro *Klinische Psychopathologie*, de 1952, renuncia à busca do sintoma fundamental. Encaminhou-se para distinguir sintomas de primeira e de segunda ordem, que permitiram organizar o diagnóstico de modo mais simples e preciso (Quadro 1.1). Em outras palavras, é bem mais fácil obter a concordância de diferentes examinadores (fidedignidade) sobre o que é um delírio ou uma alucinação do que ocorrer acordo diagnóstico quanto a distúrbios do afeto ou retraimento social.^{8,9}

Hughlings Jackson utilizou o critério original de sintomas positivos e negativos na classificação de epilepsias. Os positivos seriam devidos a um processo químico ou elétrico cerebral, e os negativos, a uma lesão cerebral. Strauss, em 1974, utilizou a mesma ideia para classificar a esquizofrenia, com sintomas positivos devidos a um problema químico cerebral, como delírios, alucinações, comportamento bizarro e desagregação do pensamento, e com sintomas negativos como afeto embotado, retraimento emocional e déficit cognitivo.¹ Crow, em 1980, distinguiu dois tipos de esquizofrenia:¹⁰

- a) tipo 1 – quadro agudo com predomínio de sintomas positivos, boa resposta a fármacos e distúrbio neuroquímico (aumento de receptores dopaminérgicos);
- b) tipo 2 – estado crônico com predomínio de sintomas negativos, resposta pobre aos medicamentos, déficit cognitivo e alteração neuroanatômica.

O conceito de esquizofrenia em classificações psiquiátricas atuais

A psiquiatria nos Estados Unidos permaneceu “baseada nos conceitos de Bleuler” até a publicação do *Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais*

QUADRO 1.1 Sintomas de primeira e segunda ordem de Kurt Schneider**Sintomas de primeira ordem**

1. Audição dos próprios pensamentos falados de fora (*Gedankenlautwerden*)
2. Alucinações que comentam atos do paciente
3. Roubo do pensamento ou outras experiências de influência externa
4. Experiências de ações controladas de fora
5. Percepções delirantes
6. Experiências somáticas de passividade
7. Publicação do pensamento
8. Outras experiências que envolvam imposição de afetos, ações ou pensamentos

Sintomas de segunda ordem

1. Perplexidade
2. Ideias delirantes repentinas ou eventuais (ocorrências delirantes)
3. Sentimento de empobrecimento emocional
4. Alterações depressivas e eufóricas do humor
6. Sintomas catatônicos
5. Vários outros

Fonte: Scheneider.⁹

(DSM-III),¹¹ em 1980. Até então, eram chamados de esquizofrênicos numerosos pacientes com quadros depressivos e outros transtornos mentais. Foi a descoberta dos antipsicóticos e dos antidepressivos, exigindo maior precisão diagnóstica com objetivo terapêutico, que forçou o salto na precisão diagnóstica, com o surgimento do DSM-III.¹¹

A reavaliação dos conceitos culminou com o DSM-III¹¹ e o DSM-III-R,¹² que representaram uma convergência de vários pontos de vista. Os critérios incluíam a ênfase dos conceitos de Kraepelin no curso do transtorno, exigindo pelo menos seis meses de doença; destacavam os delírios e as alucinações específicos, considerados importantes por Kurt Schneider; e realçavam a importância dos sintomas fundamentais defendidos por Eugen Bleuler (alteração da forma do pensamento e embotamento afetivo).

O DSM-IV-TR exigia para o diagnóstico de esquizofrenia:¹³

1. dois sintomas presentes durante um mês: delírios, alucinações, pensamento desagregado, comportamento catatônico ou desorganizado, sintomas negativos;
2. problemas no trabalho, sociais e pessoais;
3. seis meses de duração.

A quarta edição revisada do *Manual* apresentava, ainda, os subtipos paranoide, desorganizada, catatônica, indiferenciada e residual, e em seu apêndice indicava que as seguintes patologias exigem mais estudos: transtorno depressivo pós-psicótico, transtorno deteriorante simples, esquizofrenia simples.

O DSM-IV-TR¹³ estabelecia critérios que incorporaram os postulados de Kurt Schneider, os quais a *Classificação internacional de doenças e problemas relacionados à saúde* (CID-10)¹⁴ consagra de modo mais claro (Quadro 1.2).

Não houve modificações significativas nos critérios-chave de esquizofrenia

QUADRO 1.2 Diretrizes diagnósticas da CID-10 para esquizofrenia**Características essenciais (primeira ordem)****Presença de pelo menos um dos seguintes sintomas, durante pelo menos 1 mês:**

- a) Eco do pensamento, inserção ou roubo do pensamento, irradiação do pensamento.
- b) Delírios de controle, influência ou passividade claramente referindo-se ao corpo; movimentos dos membros ou pensamentos específicos, ações ou sensações; percepção delirante.
- c) Vozes alucinatórias comentando o comportamento do paciente ou discutindo entre elas sobre o paciente ou outros tipos de vozes alucinatórias vindos de alguma parte do corpo.
- d) Delírios persistentes de outros tipos que são culturalmente inapropriados e completamente impossíveis, tais como identidade política ou religiosa ou poderes e capacidades sobre-humanas (p. ex., ser capaz de controlar o tempo ou de se comunicar com alienígenas).

Presença de sintomas de pelo menos dois dos seguintes subgrupos, durante o período mínimo de 1 mês (segunda ordem):

- e) Alucinações persistentes de qualquer modalidade, quando acompanhadas por delírios “superficiais” ou parciais, sem claro conteúdo afetivo, ou por ideias sobrevaloradas persistentes, ou quando ocorrem todos os dias durante semanas ou meses continuamente.
- f) Interações ou interpolações no curso do pensamento resultando em discurso incoerente; neologismos.
- g) Comportamento catatônico, como excitação, postura inadequada ou flexibilidade cêrea, negativismo, mutismo e estupor.
- h) Sintomas “negativos”, como apatia marcante, pobreza do discurso e embotamento ou incongruência de respostas emocionais, geralmente resultando em retraimento social e diminuição do desempenho social. Deve ficar claro que esses sintomas não são decorrentes de depressão ou medicação neuroléptica.

Ausência de sintomas depressivos ou maníacos nítidos.

Fonte: Organização Mundial da Saúde.¹⁴

do DSM-5¹⁵ em comparação aos do DSM-IV-TR.¹³ No DSM-5,¹⁵ houve eliminação de atribuição especial de delírios bizarros e alucinações auditivas como sintomas de primeira ordem de Schneider (p. ex., duas ou mais vozes conversando). No DSM-IV-TR,¹³ apenas um desses sintomas era necessário para cumprir a exigência diagnóstica para o Critério A, em vez de dois dos outros sintomas listados. Essa atribuição especial foi removida devido à falta de especificidade dos sintomas schneiderianos e à baixa confiabilidade da distinção entre alucinações e delírios bizarros e não bizarros.

Outra mudança foi a retirada dos subtipos de esquizofrenia no DSM-5,¹⁵ por causa de sua “estabilidade diagnóstica limitada, baixa confiabilidade e vali-

dade pobre”, de acordo com a American Psychiatric Association (APA). A APA também justificou a remoção dos subtipos de esquizofrenia do DSM-5¹⁵ afirmando que eles não ajudam a estabelecer um alvo de tratamento, bem como não contribuem para prever a resposta a ele.

Outra diferença é que o DSM-5¹⁵ propõe novos especificadores de curso: primeiro episódio, atualmente em fase aguda; primeiro episódio, atualmente em remissão parcial; primeiro episódio, atualmente em remissão completa; múltiplos episódios, atualmente em fase aguda; múltiplos episódios, atualmente em remissão parcial; múltiplos episódios, atualmente em remissão completa; contínuo e não especificado.

REFERÊNCIAS

1. Nunes EP, Bueno R, Nardi AE. *Psiquiatria e saúde mental: fundamentos de psiquiatria clínica*. Rio de Janeiro: Atheneu; 2004.
2. Pull CB. Diagnóstico da esquizofrenia: uma revisão. In: Maj M, Sartorius N. *Esquizofrenia*. 2nd ed. Porto Alegre: Artmed; 2005.
3. Gross M, Slater E, Roth M. *Esquizofrenia*. In: Slater E, Roth M. *Psiquiatria clínica*. São Paulo: Mestre Jou; 1976.
4. Hallack J. *Esquizofrenia: conceito e quadros clínicos*. In: Brasil MAA, Botega NJ, Hetem LAB. *Programa de educação continuada*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008.
5. Elkis H. A evolução do conceito de esquizofrenia neste século. *Rev Bras Psiquiatr*. 2000;22 (Suppl 1):23-6.
6. Bleuler M, Angst J, Ernst K, Hess R, Mende W, Reisner H, et al. *Psiquiatria: Eugen Bleuler*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1985.
7. Jaspers K. *Psicopatologia geral*. Rio de Janeiro: Atheneu; 1979. v.1.
8. Stone MH. *Healing the mind: a history of psychiatry from antiquity to the present*. New York: W.W. Norton; 1997.
9. Schneider K. Primary and secondary symptoms of schizophrenia (1957). In: Shepperd SHM. *Themes and variations on European psychiatry*. Bristol: John Wright & Sons; 1974.
10. Crow TJ. Molecular pathology of schizophrenia: more than one disease process? *Br Med J*. 1980;280(6207):66-8.
11. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistic manual of mental disorders: DSM-III*. 3rd ed. Washington, DC: APA; 1980.
12. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistic manual of mental disorders: DSM-III-R*. 3rd ed. rev. Washington, DC: APA; 1987.
13. American Psychiatric Association. *Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-IV-TR*. 4. ed. Porto Alegre: Artmed; 2002.
14. Organização Mundial da Saúde. *Classificação de Transtornos Mentais e de Comportamento da CID-10*. São Paulo: Artes Médicas; 1992.
15. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistic manual of mental disorders: DSM-5*. 5th ed. Washington, DC: APA; 2013.

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

Epidemiologia e custos da esquizofrenia

Alexandre Andrade Loch
Yuan-Pang Wang

INTRODUÇÃO

O termo “esquizofrenia” existe há mais de 100 anos, tendo sido cunhado primeiramente por Eugen Bleuler, em 1908, ao se referir a casos de psicose chamados anteriormente de “demência precoce”.¹ Essas “demências”, por sua vez, foram descritas por Bénédict Augustin Morel em 1852 (*démence précoce*),² mas o termo se popularizou no fim do século XIX e início do século XX com Emil Kraepelin, que publicou, posteriormente, seu *Dementia Praecox*, em 1919.³ As demências precoces incluíam um grupo de quadros que envolviam sintomas psicóticos e evolução caracterizada por um declínio cognitivo progressivo. Feuchtersleben acreditava também, por exemplo, em uma mudança completa da personalidade, paralelamente aos sintomas psicóticos. Daí a utilização do conceito de “demência” e a caracterização da doença como o protótipo das psicoses. No entanto, a mudança da nomenclatura para “esquizofrenia” visava abarcar também casos de psicose nos quais não havia necessariamente uma progressão para síndromes demenciais. Não obstante, no que se refere ao período ainda anterior à utilização do termo “demência precoce”, há um grande debate na literatura sobre se realmente esses casos de psicose existiam

antes dessa época ou se passaram a surgir na população apenas no século XIX.⁴ Diversos relatos, desde a Antiguidade até a Idade Média, descrevem quadros que lembram muito o que hoje denominamos de esquizofrenia,⁵ mas, mesmo assim, há uma importante linha de pensamento que defende ser a esquizofrenia uma doença dos tempos modernos.⁶

Assim, apesar de esse transtorno ser uma das doenças mais características da psiquiatria, vemos que há já de partida um grande problema epidemiológico relacionado a ele: sua correta caracterização. O quadro psicótico cunhado hoje como esquizofrenia já teve outros nomes e conceitos, e até se aventou, séculos atrás, a hipótese de nunca ter sequer existido. O que é, então, a esquizofrenia? Esse conceito foi estável durante os tempos? A prevalência do transtorno varia conforme mudamos os critérios classificatórios? Tentaremos abordar essas questões neste capítulo, começando pelos estudos mais atuais sobre a prevalência do transtorno.

ESTUDOS DE PREVALÊNCIA

Diante do exposto, pesquisadores perceberam que o conceito de esquizofrenia poderia estar sendo influenciado por um viés

de seleção (viés de Berkson); ou seja, o conceito teria sido elaborado apenas com base na observação de pacientes hospitalares.⁷ Se pesquisássemos a esquizofrenia na comunidade, como ela ocorre naturalmente nas populações, é possível que obtivéssemos um conceito diferente da doença. Dessa forma, grandes estudos populacionais foram conduzidos com o intuito de avaliar a ocorrência de sintomas psicóticos e do diagnóstico de esquizofrenia na comunidade.

Tais estudos revelaram que a apresentação dos sintomas psicóticos na população em geral pode ser caracterizada como um *continuum* com diferentes níveis de gravidade e persistência. No National Comorbidity Survey (NCS), Kendler e colaboradores⁸ relataram que a prevalência de esquizofrenia era de 0,7%

em uma amostra da comunidade; no entanto, 28% dos indivíduos pontuaram positivamente para os sintomas psicóticos nos questionários aplicados. Na Holanda, o Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS)⁹ mostrou que 17,5% de uma amostra da população em geral havia relatado pelo menos um item de psicose do questionário aplicado, mas apenas 2,1% receberam um diagnóstico de esquizofrenia do *Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais* (DSM-III-R). Da mesma forma, 17,5% dos adolescentes e adultos jovens em uma amostra da comunidade na Alemanha relataram a ocorrência de sintomas psicóticos.¹⁰ Em uma metanálise, Van Os e colaboradores⁹ revelaram que experiências psicóticas subclínicas têm taxa de prevalência média de 5,3% e incidência média

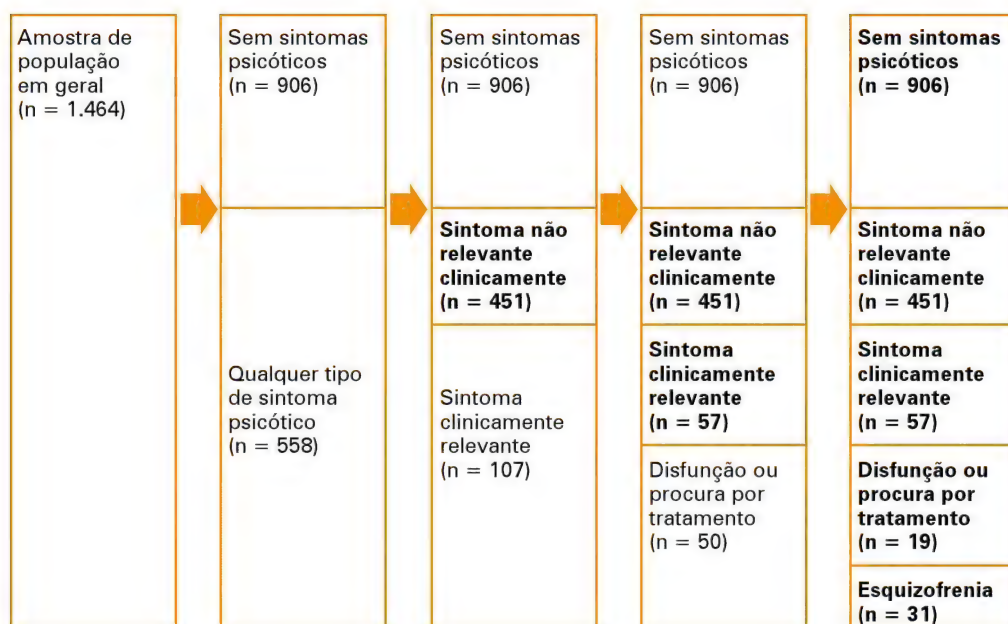


Figura 2.1

Sintomas psicóticos em amostra de população em geral (n = 1.464) de São Paulo.¹¹

de 3,1% ao ano. No que se refere a dados brasileiros, Loch e colaboradores¹¹ observaram que 38% de uma amostra populacional com 1.464 indivíduos pontuaram positivamente para pelos menos um sintoma psicótico ao longo da vida, enquanto apenas 1,9% apresentou o diagnóstico de esquizofrenia. Quatro por cento da amostra apresentavam sintomas verdadeiros, clinicamente relevantes, mas não procuraram ajuda ou tratamento por conta deles (Fig. 2.1).

Uma amostra da população em geral da cidade de São Paulo evidenciou que os sintomas psicóticos apresentam-se em um *continuum* de gravidade; boa parte das pessoas nunca teve nenhum sintoma psicótico na vida ($n = 906$). Uma parcela menor teve sintomas psicóticos, mas sem repercussão clínica ($n = 451$). Outros, ainda, tiveram sintomas relevantes, mas estes não geraram disfunção, e os indivíduos não procuraram ajuda ($n = 57$). Uma minoria teve sintomas psicóticos e procurou tratamento, apresentou disfunção, mas não tinha esquizofrenia (outros diagnósticos; $n = 19$). Por último, vemos os pacientes com sintomas psicóticos que reuniram critérios para o diagnóstico de esquizofrenia ($n = 31$).¹¹

Em um estudo de coorte, realizado em Zurique com seguimento de mais de 20 anos dos participantes, até 36% da amostra apresentaram sintomas psicóticos ao menos uma vez na vida,¹² enquanto, na Austrália, 11,5% da população em geral relataram ter tido ao menos uma experiência psicótica ao longo da vida.¹³ Em suma, quando observamos a manifestação da psicose na população em geral, vemos que a esquizofrenia representa a extremidade de um *continuum* de sintomas psicóticos, indo da normalidade até o transtorno psicótico que conhecemos dos

hospitais, com sintomas graves e funcionais: a esquizofrenia manifesta.

FATORES DE RISCO

Uma revisão sistemática abrangente estimou que a incidência média de esquizofrenia é de 15,2 (7,7-43,0) pessoas por 100 mil a cada ano.¹⁴ Como se sabe, esse transtorno, em geral, apresenta fases prodrômicas que antecedem em anos o primeiro surto psicótico.¹⁵ Dessa forma, boa parte das pesquisas voltou-se para o estudo de casos chamados de *ultra-high risk*, ou *at-risk mental state*: indivíduos com estados subclínicos de psicose, pessoas em estágio pré-surto.¹⁶ Nessas investigações, aprofundou-se também o estudo de fatores de risco relacionados ao desenvolvimento da doença e à transição de estados subclínicos para casos de franca psicose.

Sabe-se que a esquizofrenia é uma doença multifatorial, sendo causada pela interação de diversos fatores. Pode-se, assim, dividir os fatores de risco, *grosso modo*, em duas categorias: aqueles inatos, compreendidos por questões genéticas, e os fatores de risco ambientais. A interação de ambos seria responsável pelo desencadeamento da doença.

Com relação aos fatores genéticos, estudos de *linkage* (envolvendo familiares) e de associação (que podem ser conduzidos tanto em amostras de indivíduos relacionados como não relacionados familiarmente) conduzidos nos últimos anos demonstraram alguns genes que estariam envolvidos com um risco maior de desenvolver esquizofrenia. Um desses candidatos é o NRG1, gene que codifica a neuregulina.¹⁷ Essa proteína é responsável pelo desenvolvimento neural e pela plasticidade sináptica;¹⁸ uma vez que a

esquizofrenia é uma doença do neurodesenvolvimento, alterações nesse gene foram vistas como associadas ao transtorno.¹⁸ O DTNBP1 é o gene responsável pela codificação da disbindina, e alterações nele também estiveram associadas à esquizofrenia.¹⁹ A disbindina está envolvida na neurotransmissão glutamatérgica, e sua disfunção possivelmente implica morte neuronal.²⁰ O DISC, acrônimo para *dysrupted in schizophrenia*, é um gene envolvido na estruturação do hipocampo e também foi bastante relacionado à doença.²¹ Por fim, entende-se que na esquizofrenia haja uma disfunção na transmissão dopaminérgica; logo, alterações nos genes que codificam os receptores da dopamina, DRD1-5, e em genes fundamentais para a degradação da dopamina na fenda sináptica, como a catecol-O-metiltransferase (COMT), também foram implicadas com um risco maior de desenvolver a doença.²²

Com relação aos riscos ambientais, os primeiros a incidir no indivíduo são os pré-natais, aqueles que o afetam antes mesmo de seu próprio nascimento. Infecções maternas e deficiência nutricional na mãe durante o primeiro trimestre e o começo do segundo estiveram relacionadas ao desenvolvimento de esquizofrenia.²³ Sabe-se que a infecção por *influenza* está mais claramente relacionada,²⁴ mas outras infecções, como rubéola e toxoplasmose, também mostraram correlação.²⁵ Não se sabe ao certo qual o exato mecanismo fisiopatológico da infecção, mas tem-se a ideia de que as citocinas desempenhem algum papel.²⁶ Da mesma maneira, deficiência nutricional e graves eventos de vida adversos ocorrendo à mãe durante a gestação colocam o feto em risco para desenvolver esquizofrenia no futuro, possivelmente pela hipótese de uma sensibilização ao estresse,²⁷ que geraria estados hiperdopaminérgicos.

²⁸ Já no que se refere ao momento do parto, complicações obstétricas e perinatais podem até dobrar o risco de o indivíduo desenvolver o transtorno durante a vida.²⁹

Diversos eventos ocorrendo durante a infância foram relacionados ao desenvolvimento da esquizofrenia, mas, em geral, os achados são controversos, e os estudos, na maior parte das vezes, apresentam questões metodológicas. Fatores como separação dos pais ou morte de um deles³⁰ e problemas de criação já foram relacionados a um risco maior de desenvolver a doença,³¹ mas o achado que parece ser mais consistente é a associação com trauma na infância (abuso físico, sexual ou emocional, morte de um dos pais, hospitalizações, etc.).³²

Outros importantes fatores dignos de nota, por estarem associados de forma mais clara à esquizofrenia, são urbanidade³³ e migração.³⁴ Acredita-se que o fato de crescer em grandes centros urbanos possa aumentar o risco de desenvolver a doença, uma vez que em tais lugares os laços sociais são mais fracos, além de apresentarem maiores índices de violência e menor capital social.³³ Migração, por sua vez, também está associada ao transtorno psiquiátrico, por proporcionar situações estressantes e possivelmente alienantes à pessoa; sabe-se, por exemplo, que esse risco aumenta quando o indivíduo migra para um país ou região onde haja poucas pessoas naturais de seu país de origem.¹⁴

Por último, com relação à diferença de incidência para homens e mulheres, observou-se que a esquizofrenia acomete discretamente mais homens do que mulheres. Em uma revisão sistemática conduzida por McGrath e colaboradores,¹⁴ os autores observaram que, para cada 1 mulher, 1,4 homem é atingido, em média. No entanto, essa diferença parece

diminuir quando estudos com amostras maiores são considerados.

Assim, sabe-se que alguns genes estão associados à esquizofrenia. Sabemos também que alguns fatores ambientais (trauma na infância, infecções na gestação, urbanicidade e migração) têm papel muito relevante no desenvolvimento do transtorno. No entanto, há ainda um longo caminho a ser percorrido, por ainda não sabermos como cada um desses fatores age e qual o peso de cada um deles na etiopatogenia da esquizofrenia. Não obstante, esse objetivo está sendo perseguido com um grande investimento na pesquisa translacional.

COMORBIDADES NA ESQUIZOFRENIA

Uma variedade de transtornos psiquiátricos ocorre como comorbidade na esquizofrenia. Um dos quadros mais comuns são os transtornos de ansiedade.

Estudos de revisão observaram que a frequência de ataques de pânico em pessoas com esquizofrenia é bastante alta.³⁵ Em uma revisão de 27 estudos publicados sobre o assunto, viu-se que a prevalência de ataques de pânico variava entre 7,1 e 63%, e a de transtorno de pânico, de 3,3 a 29,5%.³⁵ Alguns estudos epidemiológicos estimaram que a chance de um indivíduo com esquizofrenia ter algum ataque de pânico ao longo da vida pode chegar a ultrapassar 35 vezes aquela de alguém que não tem o diagnóstico. Acredita-se que ataques de pânico nesses indivíduos estejam associados com psicopatologia mais grave, com o subtipo paranoide de esquizofrenia e com maior risco de suicídio.

História de trauma é comum na esquizofrenia, e trauma na infância é um dos fatores de risco para a doença. Logo,

a investigação de transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) torna-se difícil nessa patologia. Também, as reviviscências, sintomas típicos do TEPT, podem ser confundidas com vivências psicóticas. Uma revisão sobre o assunto avaliou um total de 20 estudos publicados sobre comorbidade de TEPT em esquizofrenia. As frequências variaram bastante, indo de 0 a 67%. Em média, a prevalência de TEPT em pessoas com esquizofrenia ficou em 29%, comparada a 7,8% da população em geral (dos Estados Unidos).³⁵ A presença de TEPT esteve associada a pior psicopatologia na esquizofrenia, maior risco de suicídio, frequência aumentada de visitas hospitalares por problemas físicos e internações psiquiátricas.

Segundo alguns estudos, a chance de alguém com esquizofrenia desenvolver transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) é 12,5 vezes maior que a de alguém que não tenha a doença. Em contrapartida, a chance de uma pessoa com TOC desenvolver esquizofrenia é 3,77 vezes superior à de alguém que não tenha TOC.³⁵ Isso nos diz que, para alguns pacientes, possivelmente o desenvolvimento do TOC faz parte da sintomatologia da psicose. As taxas de TOC entre pacientes com esquizofrenia também variam bastante de estudo a estudo (0 a 31,7%), mas estima-se que em média 25% desses sujeitos desenvolvam também o TOC.³⁵ Algumas evidências sugerem que tanto a esquizofrenia quanto o TOC possam representar um subtipo “esquizo-obsessivo” da esquizofrenia, com diferenças na psicopatologia, no curso da doença e na resposta ao tratamento, quando comparado à esquizofrenia com TOC como comorbidade. Entretanto, mais estudos são necessários para se demonstrar com mais clareza esse teoricamente novo subtipo.

A depressão é outra importante comorbidade na esquizofrenia. No entanto, teorias de “psicose única” e os diversos estudos mais recentes que apontam para um substrato biológico comum entre a esquizofrenia e o transtorno bipolar,³⁶ além das discussões mais recentes sobre a validade do diagnóstico de transtorno esquizoafetivo,³⁷ indicam haver grande intersecção entre a esquizofrenia e os transtornos afetivos. Assim, é difícil avaliar, por exemplo, se a depressão é uma comorbidade genuína ou uma das manifestações psicopatológicas da própria esquizofrenia. Bartels e Drake³⁸ sugerem uma categorização da depressão relacionada ao próprio processo da esquizofrenia em três subtipos:

- a) sintomas depressivos secundários a fatores orgânicos (como uso de antipsicóticos, por exemplo);
- b) sintomas depressivos intrínsecos à crise psicótica aguda;
- c) sintomas depressivos que não estejam associados temporalmente à crise psicótica aguda, tais como aqueles ligados ao pródromo, assim como outros que possam lembrar depressão, mas que representam sintomas negativos da doença.

No que se refere ao primeiro item, sabe-se que a maioria dos antipsicóticos pode inibir sistemas cerebrais de recompensa, gerando sintomas depressivos. Sabe-se, assim, que esses fármacos podem ser agentes naturalmente depressogênicos.

Com relação ao segundo tipo de sintomas depressivos, os autores abordam o conceito clássico de depressão na esquizofrenia, o da chamada depressão pós-psicótica. Ela pode ocorrer em até 25% dos pacientes, a cada novo surto

psicótico, e está relacionada a um pior prognóstico.

Sobre o terceiro tipo, podemos observar que anedonia, abulia, alergia, estados amotivacionais e avolitivos podem mimetizar quadros depressivos perfeitamente. Quando se levantam estudos avaliando a prevalência geral de depressão na esquizofrenia, observa-se que, em média, 25% dos indivíduos com a doença apresentam transtorno do humor. Em geral, a taxa de mortalidade de pessoas com esquizofrenia é até 5 vezes maior do que aquela da população em geral. Essa elevada taxa é atribuída sobretudo aos suicídios, responsáveis por cerca de 28% do excedente de número de mortes, comparado à população. Esses suicídios possivelmente estão, em parte, relacionados a quadros de humor na esquizofrenia.

Por último, transtornos relacionados ao abuso de substâncias é a regra, e não a exceção, quando falamos de comorbidades relacionadas à doença. No Epidemiological Catchment Area Study, estimou-se que cerca de 47% dos pacientes com esquizofrenia tinham tido pelo menos um diagnóstico de abuso de substância ao longo de suas vidas.³⁹ O abuso de substâncias está relacionado a uma série de consequências negativas, que têm como via final comum a não adesão ao tratamento e o curso deteriorante da doença. Uma das consequências desfavoráveis também é o aumento de violência por parte desses pacientes. Uma revisão sistemática mostrou que as taxas de violência em geral não são maiores entre indivíduos da população em geral e pacientes com esquizofrenia; a única exceção é quando esses pacientes apresentam diagnóstico comórbido de abuso de substâncias.⁴⁰ Em contrapartida, sabe-se, hoje, com relativa clareza, que o uso de maco-

na está relacionado ao desenvolvimento de esquizofrenia. Em geral, estima-se que a exposição a *Cannabis* na adolescência e que fase adulta jovem esteja relacionada a um aumento médio de duas vezes na chance de desenvolver o transtorno.³⁵

DSM-5

Conforme já discutido, diversos estudos epidemiológicos observaram que os sintomas psicóticos, da maneira como ocorrem naturalmente nas populações, não se manifestam de maneira categorial. Ou seja, o sintoma não ocorre de maneira única e exclusiva dentro de entidades nosológicas fechadas e bem delimitadas, conforme primeiro havia descrito Kraepelin em pacientes internados. Quando observamos sua ocorrência na comunidade, percebemos que os sintomas psicóticos ocorrem dimensionalmente, em um gradiente que se inicia na normalidade, passa por sintomas subclínicos sem disfunção social, depois por sintomas psicóticos efetivos, mas ainda sem repercussão clínica e/ou funcional, culminando com sintomas verdadeiros que geram disfunção e constituem síndromes (distúrbios ou transtornos).⁴¹ Dessa forma, um dos conceitos delineadores do DSM-5

é a classificação da esquizofrenia como um diagnóstico dentro de um espectro de psicose, e não como um diagnóstico estanque, como se pensava anteriormente (Fig. 2.2).

Dessa forma, o DSM-5⁴² elaborou um capítulo intitulado “Espectro da esquizofrenia e outros transtornos psicóticos”. A princípio, o capítulo descreve uma série de sintomas psicóticos fundamentais, como delírios, alucinações, pensamento/fala desorganizada e comportamento desorganizado ou bizarro (incluindo sintomas catatônicos), bem como sintomas negativos. Depois, são descritos o transtorno delirante, o transtorno psicótico breve, o transtorno esquizofreniforme, o transtorno esquizoafetivo, o transtorno psicótico induzido por substância/medicamento, o transtorno psicótico devido a outra condição médica, a catatonia, outros transtornos psicóticos específicos ou do espectro da esquizofrenia e transtornos psicóticos e do espectro da esquizofrenia não especificados. No entanto, todos esses diagnósticos são colocados em um gradiente de gravidade, sendo o transtorno delirante o menos grave, e o esquizoafetivo, o mais grave.⁴³ Os organizadores colocam que, à época da elaboração do capítulo, havia evidências razoáveis quanto ao ancoramento biológico do *continuum* de

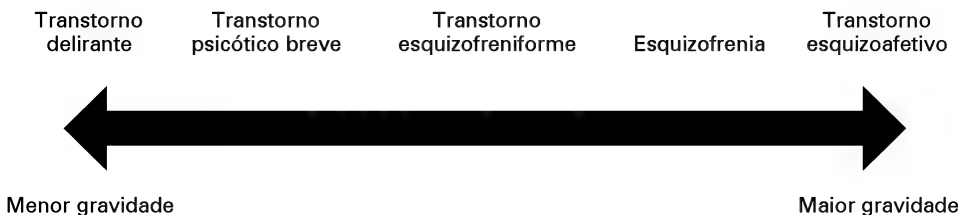


Figura 2.2
Espectro das psicoses no DSM-5.
Fonte: Bhati.⁴³

psicose, mostrando que nele poderíamos observar as mesmas alterações estruturais e funcionais que víamos na esquizofrenia, mas de maneira atenuada. No entanto, tais alterações não ganharam validade suficiente para que se definisse, por exemplo, um diagnóstico de “psicose subclínica”, cuja proposta diagnóstica para o DSM-5 foi muito questionada.⁴⁴ Não obstante, já se está discutindo a inclusão desse diagnóstico em futuras revisões do DSM-5.⁴⁴

Além dessas importantes modificações, o DSM-5 remove os subtipos da esquizofrenia tais como eram definidos no DSM-IV (paranoide, catatônico, hebefrênico, indiferenciado, residual), dando ênfase ao aspecto dimensional da psicose. A personalidade esquizotípica, também, é reconhecida no DSM-5 como um transtorno da personalidade, mas é encarada como pertencente ao espectro da esquizofrenia.⁴² O episódio psicótico breve inclui qualquer episódio de psicose que dure de 1 dia até menos de 1 mês, retornando aos níveis de funcionamento prévio após resolução. O transtorno esquizofreniforme passa a incluir transtornos psicóticos com duração de 1 até 6 meses, também sem que haja declínio funcional após resolução. Ou seja, se a sintomatologia sugere esquizofrenia, mas o paciente ainda não tem 6 meses de evolução, o diagnóstico fica como transtorno esquizofreniforme; após rompida essa barreira de tempo, passa a ser esquizofrenia.⁴³

Já para o diagnóstico de esquizofrenia houve poucas mudanças em relação ao DSM-IV. Para estabelecê-lo, ainda se faz necessária a presença de no mínimo dois sintomas psicóticos por pelo menos 6 meses, com 1 mês de sintomas ativos. Estes são: delírios, alucinações, fala desorganizada, comportamento desorganizado ou catatônico e sintomas negativos.⁴² No entanto, não se pode mais rea-

lizar o diagnóstico utilizando-se apenas um sintoma quando se trata de delírios bizarros ou alucinações auditivas contínuas comentando atitudes da pessoa ou vozes conversando entre si.⁴⁵ Para o diagnóstico de transtorno esquizoafetivo, sintomas da esquizofrenia e de transtorno do humor coexistem, mas há a necessidade de que tenha havido pelo menos duas semanas nas quais tenham ocorrido sintomas psicóticos sem a concomitância de alterações relevantes no humor.⁴⁶

Quaisquer outras condições psicóticas que não se encaixam nos critérios definidos anteriormente são classificadas como outros transtornos do espectro psicótico e outros transtornos psicóticos, como, por exemplo, a proposta psicose subclínica e a psicose alucinatória crônica.

CUSTOS DA ESQUIZOFRENIA

Os custos de uma doença podem ser resumidos nos diretos, aqueles gerados diretamente pela utilização de recursos no tratamento das pessoas acometidas, e nos indiretos, gerados por perda de produtividade devido a incapacidade, morte prematura, pelo custo que geram à família do doente e ainda por problemas legais relacionados à doença. É possível estimar os custos de uma doença por meio de sua incidência e prevalência, bem como por meio de sua mortalidade. No entanto, esse método é indicado para patologias agudas que ou resultam em morte, ou em recuperação completa. Para doenças que geram incapacidades crônicas, como é o caso da esquizofrenia, metodologias como a Global Burden of Disease (GBD) foram criadas. Esse estudo utiliza medidas como a DALY (*disability-adjusted life year*, ano de vida ajustado por incapacidade). A DALY, por sua vez, combina o impacto de mortalidade (anos de vi-

da devido a morte prematura ocasionada pela doença) e incapacidade (anos vividos com incapacidade). Segundo o estudo que divulgou essa medida,⁴⁷ a esquizofrenia seria responsável por 1,1% do total de DALYs e por 2,8% dos anos vividos com incapacidade. A doença seria a oitava causa de anos de vida ajustados por incapacidade ao redor do mundo na faixa etária entre 15 e 44 anos. Já outros autores, que investigaram os prejuízos da doença em 14 países diferentes, classificaram a psicose como a terceira doença mais incapacitante, sendo pior do que a paraplegia e a cegueira.⁴⁸

Em média, a esquizofrenia reduz a vida do indivíduo acometido em 10 anos. A mortalidade de homens com o transtorno é 4,7 vezes maior do que a de homens da população em geral; para mulheres, esse risco é 2,3 vezes maior para as acometidas em relação àquelas da população em geral. Os índices aumentados de mortalidade são devidos, em parte, às altas taxas de suicídio entre os pacientes.

O fardo da esquizofrenia não acomete apenas os pacientes, mas também seus familiares. Esse peso varia de reações emocionais à doença até o estresse de lidar com o comportamento alterado, a ruptura da rotina domiciliar, o estigma gerado aos familiares pela restrição de atividades sociais e os problemas econômicos. Apesar de o peso ser grande aos familiares, estes, em geral, não se queixam e são pouco aconselhados sobre a doença por profissionais da saúde mental. Se o tempo e o esforço gastos pelos familiares fossem convertidos em valores, eles equivaleriam aos custos gerados pela internação do paciente em um hospital psiquiátrico.⁴⁹

Outro custo relacionado à esquizofrenia é aquele atrelado às taxas de violência. Estudos demonstram que o trans-

torno pode estar relacionado a uma taxa de violência 4 a 8 vezes maior, em homens. No entanto, a porcentagem desse aumento que “aparece” na comunidade é baixíssima: em geral, a agressividade é relacionada a familiares. Mesmo assim, esse aspecto da doença é gerador de estigma, por exemplo. Estudos internacionais mostram que a maioria das pessoas concorda com internação involuntária para pacientes com a doença e também que grande parte dos indivíduos teme tais pacientes, achando-os perigosos e imprevisíveis. Essa crença estaria arraigada inclusive entre profissionais da saúde mental.⁵⁰

Por fim, com relação aos custos econômicos da doença, estimativas calculam que a esquizofrenia é um dos mais caros transtornos mentais: ela seria responsável por 1,5 até 2,5% dos gastos nacionais com saúde.⁵¹ Essas estatísticas levam em conta, no entanto, apenas pacientes que estão atualmente em tratamento, não considerando, por exemplo, aqueles que não estejam se tratando. Além disso, a esquizofrenia gera um enorme fardo econômico para a família e grande perda de capacidade produtiva/econômica; entretanto, pouquíssimos estudos avaliam de maneira efetiva esse tipo de custo.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em suma, vimos neste capítulo que os sintomas psicóticos ocorrem na população em geral em um *continuum* de gravidade, passando da normalidade assintomática para a esquizofrenia, protótipo das psicoses, representando o extremo de maior gravidade. Etiologicamente, o transtorno se dá pela conjunção de fatores ambientais (trauma na infância, infecções na gestação, urbanicidade, migração, etc.) e fatores genéticos (genes

NRG1, DTNBP1, DISC, COMT, etc.) e seus portadores têm altas taxas de comorbidades, sendo a principal o abuso de substâncias. Trata-se de um dos problemas de saúde que mais gera custos e fardos, tanto à pessoa que sofre com o transtorno como àqueles que estão próximos dela (familiares e amigos).

REFERÊNCIAS

1. Bleuler E, Brill AA. Textbook of psychiatry. New York: Macmillan; 1924.
2. Morel BA. Traite des degenerescences physiques, intellectuelles et morales de l'espece humaine : text and atlas. New York: Arno; 1976.
3. Kraepelin E, Robertson GM. Dementia precox and paraphrenia. Chicago: Chicago Medical; 1919.
4. Adityanjee. Comparative effectiveness of anti-psychotic drugs. *Am J Psychiatry*. 2003;160(3):590-1; author reply 2-3.
5. Adityanjee, Aderibigbe YA, Theodoridis D, Vieweg VR. Dementia praecox to schizophrenia: the first 100 years. *Psychiatry Clin Neurosci*. 1999;53(4):437-48.
6. Jablensky A. Epidemiology of Schizophrenia - a European-Perspective. *Schizophrenia Bulletin*. 1986;12(1):52-73.
7. Maric N, Myin-Germeys I, Delespaul R, de Graaf R, Vollebergh W, Van Os J. Is our concept of schizophrenia influenced by Berkson's bias? *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2004;39(8):600-5.
8. Kendler KS, Gallagher TJ, Abelson JM, Kessler RC. Lifetime prevalence, demographic risk factors, and diagnostic validity of nonaffective psychosis as assessed in a US community sample. The National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*. 1996;53(11):1022-31.
9. van Os J, Hanssen M, Bijl RV, Ravelli A. Strauss (1969) revisited: a psychosis continuum in the general population? *Schizophr Res*. 2000;45(1-2):11-20.
10. Spauwen J, Krabbendam L, Lieb R, Wittchen HU, van Os J. Sex differences in psychosis: normal or pathological? *Schizophr Res*. 2003;62(1-2):45-9.
11. Loch AA, Wang YP, Rossler W, Tofoli LF, Silveira CM, Andrade LH. The psychosis continuum in the general population: findings from the Sao Paulo Epidemiologic Catchment Area Study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2011;261(7):519-27.
12. Rossler W, Riecher-Rossler A, Angst J, Murray R, Gamma A, Eich D, et al. Psychotic experiences in the general population: a twenty-year prospective community study. *Schizophr Res*. 2007;92(1-3):1-14.
13. Scott J, Chant D, Andrews G, McGrath J. Psychotic-like experiences in the general community: the correlates of CIDI psychosis screen items in an Australian sample. *Psychol Med*. 2006;36(2):231-8.
14. McGrath J, Saha S, Welham J, El Saadi O, MacCauley C, Chant D. A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. *BMC Med*. 2004;2:13.
15. Häfner H, Maurer K, Löffler W, Heiden W, Stein A, Könnecke R, et al. Onset and prodromal phase as determinants of the course. In: Wagner F, Gattaz MD, editors. *Search for the Causes of Schizophrenia*. Mannheim: Steinkopff; 1999. p. 35-58.
16. Yung AR, Nelson B, Stanford C, Simmons MB, Cosgrave EM, Killackey E, et al. Validation of "prodromal" criteria to detect individuals at ultra high risk of psychosis: 2 year follow-up. *Schizophrenia Res*. 2008;105(1-3):10-7.
17. Petryshen TL, Middleton FA, Kirby A, Aldinger KA, Purcell S, Tahl AR, et al. Support for involvement of neuregulin 1 in schizophrenia pathophysiology. *Mol Psychiatry*. 2005;10(4):366-74, 328.
18. Mei L, Xiong WC. Neuregulin 1 in neural development, synaptic plasticity and schizophrenia. *Nat Rev Neurosci*. 2008;9(6):437-52.
19. Williams NM, O'Donovan MC, Owen MJ. Is the dysbindin gene (DTNBP1) a susceptibility gene for schizophrenia? *Schizophr Bull*. 2005;31(4):800-5.
20. Numakawa T, Yagasaki Y, Ishimoto T, Okada T, Suzuki T, Iwata N, et al. Evidence of novel neuronal functions of dysbindin, a susceptibility gene for schizophrenia. *Hum Mol Genet*. 2004;13(21):2699-708.
21. Callicott JH, Straub RE, Pezawas L, Egan MF, Mattay VS, Hariri AR, et al. Variation in DISC1 affects hippocampal structure and function and increases risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(24):8627-32.
22. Collip D, van Winkel R, Peerbooms O, Lataster T, Thewissen V, Lardinois M, et al. COMT Val158Met-stress interaction in psychosis: role of background psychosis risk. *CNS Neurosci Ther*. 2011;17(6):612-9.
23. Meyer U, Yee BK, Feldon J. The neurodevelopmental impact of prenatal infections at different times of pregnancy: the earlier the worse? *Neuroscientist*. 2007;13(3):241-56.
24. Mednick SA, Machon RA, Huttunen MO, Bonett D. Adult schizophrenia following prenatal exposure to an influenza epidemic. *Arch Gen Psychiatry*. 1988;45(2):189-92.

25. Brown AS, Schaefer CA, Quesenberry CP, Jr., Liu L, Babulas VP, Susser ES. Maternal exposure to toxoplasmosis and risk of schizophrenia in adult offspring. *Am J Psychiatry*. 2005;162(4):767-73.
26. Ashdown H, Dumont Y, Ng M, Poole S, Boksa P, Luheshi GN. The role of cytokines in mediating effects of prenatal infection on the fetus: implications for schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2006;11(1):47-55.
27. Yuii K, Suzuki M, Kurachi M. Stress sensitization in schizophrenia. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1113:276-90.
28. Lipska BK, Jaskiw GE, Weinberger DR. Postpubertal emergence of hyperresponsiveness to stress and to amphetamine after neonatal excitotoxic hippocampal damage: a potential animal model of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 1993;9(1):67-75.
29. Cannon M, Jones PB, Murray RM. Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. *Am J Psychiatry*. 2002;159(7):1080-92.
30. Morgan C, Kirkbride J, Leff J, Craig T, Hutchinson G, McKenzie K, et al. Parental separation, loss and psychosis in different ethnic groups: a case-control study. *Psychol Med*. 2007;37(4):495-503.
31. Tienari P, Wynne LC, Sorri A, Lahti I, Läsky K, Moring J, et al. Genotype-environment interaction in schizophrenia-spectrum disorder. Long-term follow-up study of Finnish adoptees. *Br J Psychiatry*. 2004;184:216-22.
32. Morgan C, Fisher H. Environment and schizophrenia: environmental factors in schizophrenia: childhood trauma a critical review. *Schizophr Bull*. 2007;33(1):3-10.
33. Spauwen J, Krabbendam L, Lieb R, Wittchen HU, van Os J. Does urbanicity shift the population expression of psychosis? *J Psychiatr Res*. 2004;38(6):613-8.
34. Cantor-Graae E, Selten JP. Schizophrenia and migration: a meta-analysis and review. *Am J Psychiatry*. 2005;162(1):12-24.
35. Buckley PF, Miller BJ, Lehrer DS, Castle DJ. Psychiatric comorbidities and schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2009;35(2):383-402.
36. Craddock N, O'Donovan MC, Owen MJ. Genes for schizophrenia and bipolar disorder? Implications for psychiatric nosology. *Schizophr Bull*. 2006;32(1):9-16.
37. Maj M, Pirozzi R, Formicola AM, Bartoli L, Bucci P. Reliability and validity of the DSM-IV diagnostic category of schizoaffective disorder: preliminary data. *J Affect Disord*. 2000;57(1-3):95-8.
38. Bartels SJ, Drake RE. Depressive symptoms in schizophrenia: comprehensive differential diagnosis. *Compr Psychiatry*. 1988;29(5):467-83.
39. Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL, et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA*. 1990;264(19):2511-8.
40. Fazel S, Gulati G, Linsell L, Geddes JR, Grann M. Schizophrenia and Violence: Systematic Review and Meta-Analysis. *Plos Medicine*. 2009;6(8).
41. van Os J, Linscott RJ, Myin-Germeys I, Delespaul P, Krabbendam L. A systematic review and meta-analysis of the psychosis continuum: evidence for a psychosis proneness-persistence-impairment model of psychotic disorder. *Psychol Med*. 2009;39(2):179-95.
42. American Psychiatric Association. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-V. 5. ed. Porto Alegre: Artmed; 2014.
43. Bhati MT. Defining psychosis: the evolution of DSM-5 schizophrenia spectrum disorders. *Curr Psychiatry Rep*. 2013;15(11):409.
44. Fusar-Poli P, Carpenter WT, Woods SW, McGlashan TH. Attenuated Psychosis Syndrome: Ready for DSM-5.1? *Annu Rev Clin Psychol*. 2014;10:155-92.
45. Tandon R, Gaebel W, Barch DM, Bustillo J, Gur RE, Heckers S, et al. Definition and description of schizophrenia in the DSM-5. *Schizophr Res*. 2013;150(1):3-10.
46. Malaspina D, Owen MJ, Heckers S, Tandon R, Bustillo J, Schultz S, et al. Schizoaffective Disorder in the DSM-5. *Schizophr Res*. 2013;150(1):21-5.
47. Lopez AD, Murray CJL, Harvard School of Public Health, World Bank, World Health Organization. The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020; summary. Cambridge, Mass.: Published by the Harvard School of Public Health on behalf of the World Health Organization and the World Bank ; Distributed by Harvard University Press; 1996.
48. Ustun TB, Rehm J, Chatterji S, Saxena S, Trotter R, Room R, et al. Multiple-informant ranking of the disabling effects of different health conditions in 14 countries. WHO/NIH Joint Project CAR Study Group. *Lancet*. 1999;354(9173):111-5.
49. Lauber C, Keller C, Eichenberger A, Rossler W. Family burden during exacerbation of schizophrenia: quantification and determinants of additional costs. *Int J Soc Psychiatry*. 2005;51(3):259-64.
50. Loch AA, Hengartner MP, Guarniero FB, Lawson FL, Wang YP, Gattaz WF, et al. The more information, the more negative stigma towards schizophrenia: Brazilian general population and psychiatrists compared. *Psychiatry Res*. 2013;205(3):185-91.
51. Rossler W, Salize HJ, van Os J, Riecher-Rossler A. Size of burden of schizophrenia and psychotic disorders. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2005;15(4):399-409.

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.



Psicopatologia e diagnóstico da esquizofrenia

Elie Cheniaux

ASPECTOS PSICOPATOLÓGICOS DA ESQUIZOFRENIA

É bastante extensa a lista de alterações psicopatológicas associadas à esquizofrenia. Essas mudanças envolvem praticamente todas as funções psíquicas, mas nenhuma delas é, hoje, considerada específica, exclusiva desse transtorno mental. Do ponto de vista fenomenológico, os pacientes que recebem esse diagnóstico formam um grupo bastante heterogêneo.¹ No entanto, com base nas descrições clássicas de Kraepelin,² Bleuler³ e Kurt Schneider,⁴ entre outros autores, alguns sintomas são apontados como especialmente comuns na esquizofrenia.

Para fins didáticos, os sintomas da esquizofrenia podem ser divididos em dois grupos: positivos e negativos. Os positivos representam fenômenos que, em uma situação de normalidade, deveriam estar ausentes; são alterações qualitativas em relação ao normal. Eles podem ser subdivididos em dois tipos: psicóticos e de desorganização. Os sintomas negativos, por sua vez, caracterizam-se por uma redução na expressão de funções mentais; são alterações quantitativas, para menos, em relação ao normal.¹ A classificação dos sintomas da esquizofrenia e uma lista das alterações psicopa-

tológicas mais típicas podem ser vistas na Tabela 3.1.

Sintomas positivos: psicóticos

Os sintomas psicóticos são definidos como aqueles que representam uma grave distorção na apreensão da realidade, impedindo o indivíduo de se relacionar de forma apropriada com o meio externo. As alucinações e os delírios são os principais sintomas psicóticos.⁵

A alucinação é uma alteração qualitativa da sensopercepção.⁶ Consiste em uma falsa percepção, na qual o indivíduo tem uma experiência sensorial apesar de o estímulo externo correspondente estar ausente.⁷ Na esquizofrenia, no que concerne à modalidade sensorial, alucinações visuais, somáticas (ou cenestésicas), táteis e olfativas podem ocorrer, mas as auditivas são as mais frequentes.⁸ Nesse caso, o paciente, por exemplo, ouve vozes quando não há ninguém falando por perto ou coisas que as outras pessoas não são capazes de ouvir.

Na esquizofrenia, pode haver tanto alucinações verdadeiras, cujas características são idênticas às da imagem perceptiva real, como pseudoalucinações, em que o objeto percebido não apresenta corpo-

reidade e é localizado no espaço subjetivo interno. Tanto nos casos de alucinações verdadeiras como nas pseudoalucinações, a crítica quanto à irrealidade do fenômeno costuma estar ausente.⁹

Entre os sintomas de primeira ordem de Kurt Schneider,⁴ considerados pelo psiquiatra alemão como específicos da esquizofrenia, encontram-se algumas formas especiais de vivência alucinatória. São elas: vozes que dialogam entre si ou que fazem comentários sobre o indivíduo; sonorização do pensamento, que consiste em ouvir o próprio pensamento – antes, durante ou depois de pensar –; e sensações corporais impostas, em que o paciente sente que suas vísceras estão sendo manipuladas por uma força externa.

O delírio – ou ideia delirante – é uma alteração do conteúdo do pensa-

mento.¹⁰ Segundo a definição clássica de Karl Jaspers,¹¹ ele consiste em um juízo patologicamente falso, de conteúdo impossível, ininfluenciável e que se acompanha de uma convicção extraordinária. Na prática clínica, contudo, nem todas essas características estão presentes em muitas crenças consideradas delirantes. Nesse sentido, alguns delírios podem ter um conteúdo possível e, eventualmente, coincidir com a realidade. Em contrapartida, crenças que são incompatíveis com a realidade, mas que são compartilhadas dentro de uma mesma cultura, como os dogmas religiosos, não são consideradas delirantes.¹⁰

Na esquizofrenia, via de regra, o delírio é bizarro e mal sistematizado, podendo ser primário ou secundário.⁶ Os delírios bizarros, por definição, estão as-

Tabela 3.1

Classificação dos sintomas típicos da esquizofrenia

POSITIVOS		NEGATIVOS
Psicóticos	De desorganização	
Alucinação	Desagregação do pensamento	Embotamento afetivo
Delírio	Bloqueio do pensamento	Anedonia
Alterações da consciência da atividade do eu	Alterações da consciência da unidade do eu	Hipobulia
Roubo do pensamento	Dupla orientação	Pensamento empobrecido
Imposição do pensamento	Paratimia	Déficit de atenção
Sensações corporais impostas	Ambitímia	
Outros	Ambitendência	
Alteração da consciência da identidade do eu	Sinais catatônicos	
Despersonalização	Negativismo	
	Obediência automática	
	Flexibilidade cerácea	
	Estereotípias	
	Maneirismos	
	Fenômenos em eco	
	Agitação	
	Estupor	
Alterações da consciência dos limites do eu		
Apropriação		
Transitivismo		
Publicação do pensamento		

sociados a um conteúdo impossível: ter morrido, apresentar poderes paranormais, estar em mais de um lugar ao mesmo tempo ou ter sua mente influenciada pelas ondas eletromagnéticas da televisão, por exemplo.¹² Afirma-se que os delírios são mal sistematizados na esquizofrenia porque faltam coerência interna, articulação e organização às ideias apresentadas pelo paciente para detalhar ou justificar sua crença.¹³ Nesse sentido, o sujeito, por exemplo, acredita estar sendo perseguido, mas não é capaz de dizer de forma clara e coerente quem, como ou por que o persegue.

O delírio na esquizofrenia costuma ser primário, isto é, não deriva de nenhuma outra alteração psicopatológica. Jaspers¹¹ cita três vivências delirantes primárias: a percepção, a representação e a cognição delirantes. Na percepção delirante, outro sintoma de primeira ordem,⁴ a uma percepção normal é atribuído um significado novo, patológico e autorreferente, o qual não apresenta uma relação lógica com o que é percebido. Assim, por exemplo, ao ouvir um galo cantar pela manhã, o indivíduo com esquizofrenia chega à conclusão de que é Jesus Cristo. Já na representação delirante, o significado anormal é atribuído a uma recordação normal. Por fim, na cognição – ou intuição – delirante, o juízo patológico consiste em uma revelação súbita que não está associada a nenhuma percepção ou lembrança.¹³ Em alguns casos, contudo, o delírio na esquizofrenia pode ser secundário a uma alucinação: por exemplo, o indivíduo acredita que está sendo perseguido porque as “vozes” que ele ouve assim o disseram.⁶

Quanto ao tema, o delírio de perseguição é o mais comum na esquizofrenia.⁸ O paciente julga que o seguem ou vigiam, que querem prejudicá-lo, matá-lo ou tramam algo contra ele.⁶ Em contrapartida, os delírios de influência

são mais típicos. Caracterizam-se pela vivência de ter a mente ou o comportamento controlados ou influenciados por outra pessoa ou uma força externa.¹⁰ As seguintes manifestações, incluídas entre os sintomas de primeira ordem de Kurt Schneider,⁴ estão associadas a delírios de influência: roubo do pensamento; imposição do pensamento; sensações corporais impostas – citadas anteriormente –; e sentimentos, impulsos ou vontades impostos ou controlados. No roubo – ou subtração – do pensamento, o indivíduo acredita que um pensamento foi retirado de sua mente por algo ou alguém de fora; na imposição – ou inserção – do pensamento, a vivência é oposta: um pensamento estranho foi colocado em sua mente, contra sua vontade.¹⁴

Na esquizofrenia, são observadas com frequência alterações da consciência do eu, especialmente da consciência da atividade, da identidade e dos limites do eu. Quando a consciência da atividade do eu está alterada, o indivíduo torna-se um mero observador passivo de suas vivências, as quais ele não reconhece como próprias. Assim, o que faz, pensa, sente ou deseja é, para ele, controlado ou imposto por outrem.¹⁵ Ter a consciência da atividade do eu alterada implica, obrigatoriamente, apresentar um delírio de influência, conforme já discutimos anteriormente. Em geral, a pessoa com esquizofrenia apresenta um fenômeno conhecido como despersonalização, uma alteração da consciência da identidade do eu que consiste no sentimento de estranheza em relação a si próprio. O indivíduo tem a vivência de ter sofrido uma significativa transformação, de que seu corpo ou sua personalidade já não são mais os mesmos.¹⁶ Por fim, apropriação, transativismo e divulgação do pensamento são alterações da consciência dos limites do eu encontradas na esquizofrenia. Na apropriação, fenômenos externos são viven-

ciados como se fossem próprios ao indivíduo, o qual, por exemplo, pode sentir dor quando cortam o galho de uma árvore. No transitivismo, ocorre o oposto, e o sujeito atribui aos outros vivências suas. Já, na divulgação – ou publicação – do pensamento, outro sintoma de primeira ordem,⁴ o paciente acredita que seus pensamentos são ouvidos por todas as pessoas.¹⁷

Sintomas positivos: de desorganização

Os sintomas de desorganização refletem a conceituação clássica de Eugen Bleuler³ do que seria a esquizofrenia, termo que ele criou e que significa “mente cindida”. Para o autor, a alteração primária desse transtorno mental seria um distúrbio das associações. Nesse sentido, os sintomas expressariam uma fragmentação ou desarmonia no que se refere à cognição, às emoções e ao comportamento.

A desagregação do pensamento – ou pensamento dissociado, descarrilado, disparatado, etc. – consiste em uma alteração da forma do pensamento¹⁰ e é um dos sintomas considerados por Bleuler³ como fundamentais para o diagnóstico da esquizofrenia. Caracteriza-se pela perda do sentido lógico na associação de ideias, resultando em um discurso desorganizado, incoerente e ininteligível.¹⁴

No bloqueio do pensamento – ou interrupção do curso do pensamento –, a pessoa com esquizofrenia, de forma súbita e aparentemente imotivada, para de falar, podendo não completar uma frase ou mesmo uma palavra. O paciente tem a vivência de que o fluxo do seu pensamento cessou ou se rompeu, o que muitas vezes se acompanha do fenômeno do roubo do pensamento.³

Na esquizofrenia, podem ser observadas diversas alterações da consciência da unidade do eu, como a dupla orientação, a paratímia, a ambitímia e a ambitendência. Na dupla orientação autopsíquica, o indivíduo acredita ser duas pessoas ao mesmo tempo, enquanto na dupla orientação alopsíquica a crença é de estar em dois lugares ao mesmo tempo ou vivendo em duas épocas.¹¹ Um fenômeno análogo consiste na vivência de ter o corpo ou a mente divididos em duas ou mais partes. Um paciente com a doença, perguntado se estava bem, respondeu: “O meu lado direito está feliz, mas o esquerdo está triste”.⁶

A paratímia e a ambitímia são alterações do conteúdo da afetividade. A paratímia representa uma inadequação da expressão afetiva, que está em desacordo com o que é verbalizado ou com a situação corrente. Assim, por exemplo, a pessoa com esquizofrenia diz que está triste, embora esteja sorrindo. Esse fenômeno expressa uma desarmonia entre a afetividade e o pensamento.^{9,10} A ambitímia – ou ambivalência afetiva –, outro sintoma fundamental de Bleuler,³ caracteriza-se pela ocorrência de sentimentos intensos e opostos em relação ao mesmo objeto e ao mesmo tempo.¹³ A ambitendência, por sua vez, corresponde analogamente à ambitímia na conação. Caracteriza-se por uma incapacidade para decidir, em função de impulsos opostos simultâneos e igualmente intensos.¹⁸

Embora a catatonia tenha sido classificada por Kraepelin² como uma forma de esquizofrenia – de demência precoce, para ser exato –, hoje é considerada uma síndrome independente, que pode ser encontrada em diversos transtornos mentais, especialmente do humor.¹⁹ Entre os sinais catatônicos observados na esquizofrenia, estão: negativismo e obediência automática (alterações da conação), fle-

xibilidade cerácea, estereotípias, maneirismos, fenômenos em eco, agitação e estupor (alterações da psicomotricidade).

O negativismo consiste em uma resistência aparentemente imotivada e incompreensível às demandas das outras pessoas. O paciente se recusa a fazer o que é solicitado (negativismo passivo) ou faz o exato oposto (negativismo ativo).¹³ Na obediência automática, acontece o contrário: ele atende de imediato, sem qualquer reflexão ou elaboração, a qualquer solicitação, por mais absurda ou prejudicial que seja.¹⁸ Na flexibilidade cerácea, o corpo do paciente é amoldável como se fosse de cera. Um segmento – um membro, a cabeça ou o tronco – é colocado em determinada posição pelo examinador, e esta é passivamente mantida por bastante tempo, por mais desconfortável que seja para o paciente.¹⁰

As estereotípias são atos motores sem finalidade ou sentido aparente que se repetem com frequência e da mesma forma. Expressam-se por meio de gestos, movimentos e posições, bem como pela busca por determinado lugar ou pela emissão de certas palavras ou frases (estereotípias verbal ou verbígera).¹³ Maneirismos são gestos, expressões faciais ou verbalizações reconhecidos como extravagantes, artificiais, afetados ou estilizados.²⁰ Entre os fenômenos em eco estão a ecopraxia – repetição automática e despropositada da ação motora de outra pessoa –, a ecomímia – uma forma especial de ecopraxia, restrita à expressão facial – e a ecolalia – na qual o que é repetido é a fala do outro. A agitação psicomotora na esquizofrenia catatônica costuma ser despropositada, caótica, desorganizada e independente dos estímulos externos. Por fim, no estupor – ou acinesia – há abolição dos movimentos voluntários. O paciente fica restrito ao leito, em mutismo e alheio ao ambiente, apresentan-

do estereotípias postural, além de recusa alimentar e incontinência urinária e fecal. Quando o estupor se acompanha de rigidez muscular e resistência aos movimentos passivos, é chamado de catalepsia.¹³

Sintomas negativos

Os sintomas negativos da esquizofrenia são aqueles que expressam empobrecimento ou perda de funções mentais. É basicamente a presença deles que caracteriza a deterioração psíquica observada na evolução desse transtorno mental, conforme a descrição de Kraepelin.² Tais características dos sintomas negativos justificam por que a esquizofrenia foi relacionada às demências e, inicialmente, designada como demência precoce.

Entre os sintomas negativos da esquizofrenia, podem ser listados: embotamento afetivo, anedonia e hipobulia (alterações afetivo-volitivas), pensamento empobrecido e déficit de atenção (alterações cognitivas). O embotamento afetivo caracteriza-se por uma diminuição da capacidade de experimentar e expressar afetos e está relacionado de modo direto a um dos sintomas fundamentais de Bleuler:³ alteração da afetividade. A anedonia, intimamente relacionada ao embotamento afetivo, é a perda da capacidade de sentir prazer.¹⁰ Já a hipobulia pode ser definida como uma diminuição global da conação. Caracteriza-se por desinteresse, desânimo, isolamento social, falta de iniciativa e de espontaneidade.¹⁸

O pensamento da pessoa com esquizofrenia costuma ser empobrecido, ou seja, seu discurso é concreto e pobre em conceitos abstratos, metáforas e analogias.¹⁰ A atenção costuma estar prejudicada na doença, havendo dificuldades tanto de concentração como de desviar o

foco da atenção. Outros aspectos cognitivos, como a memória de trabalho e as funções executivas, também costumam estar alterados.²¹

O DIAGNÓSTICO DA ESQUIZOFRENIA

Os critérios diagnósticos do DSM-5

Os critérios para o diagnóstico da esquizofrenia no *Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais* (DSM-5)²² são apresentados no Quadro 3.1. Com rela-

ção à sintomatologia, devem estar presentes, por no mínimo um mês, pelo menos dois sintomas de uma lista de cinco, sendo que pelo menos um deles deve ser delírio, alucinação ou desorganização do discurso. É obrigatório que haja um prejuízo significativo na vida sócio-ocupacional e que a duração mínima seja de seis meses, incluindo não apenas o período de sintomas positivos como também períodos prodrômicos ou residuais. Além disso, para que possa ser formulado o diagnóstico de esquizofrenia, devem ser afastadas as hipóteses de transtorno

QUADRO 3.1 Critérios para o diagnóstico de esquizofrenia no DSM-5

- A. Dois (ou mais) dos itens a seguir, cada um presente por uma quantidade significativa de tempo durante um período de um mês (ou menos, se tratados com sucesso). Pelo menos um deles deve ser (1), (2) ou (3):
 1. Delírios.
 2. Alucinações.
 3. Discurso desorganizado.
 4. Comportamento grosseiramente desorganizado ou catatônico.
 5. Sintomas negativos (i.e., expressão emocional diminuída ou avolia).
- B. Por período significativo de tempo desde o aparecimento da perturbação, o nível de funcionamento em uma ou mais áreas importantes do funcionamento, como trabalho, relações interpessoais ou autocuidado, está acentuadamente abaixo do nível alcançado antes do início (ou, quando o início se dá na infância ou na adolescência, incapacidade de atingir o nível esperado de funcionamento interpessoal, acadêmico ou profissional).
- C. Sinais contínuos de perturbação persistem durante, pelo menos, seis meses. Esse período de seis meses deve incluir no mínimo um mês de sintomas (ou menos, se tratados com sucesso) que precisam satisfazer ao Critério A (i.e., sintomas da fase ativa) e pode incluir períodos de sintomas prodrômicos ou residuais. Durante esses períodos prodrômicos ou residuais, os sinais da perturbação podem ser manifestados apenas por sintomas negativos ou por dois ou mais sintomas listados no Critério A presentes em uma forma atenuada (p. ex., crenças esquisitas, experiências perceptivas incomuns).
- D. Transtorno esquizoafetivo e transtorno depressivo ou transtorno bipolar com características psicóticas são descartados porque 1) não ocorreram episódios depressivos maiores ou maníacos concomitantemente com os sintomas da fase ativa, ou 2) se episódios de humor ocorreram durante os sintomas da fase ativa, sua duração total foi breve em relação aos períodos ativo e residual da doença.
- E. A perturbação não pode ser atribuída aos efeitos fisiológicos de uma substância (p. ex., droga de abuso, medicamento) ou a outra condição médica.
- F. Se há história de transtorno do espectro autista ou de um transtorno da comunicação iniciado na infância, o diagnóstico adicional de esquizofrenia é realizado somente se delírios ou alucinações proeminentes, além dos demais sintomas exigidos de esquizofrenia, estão também presentes por pelo menos um mês (ou menos, se tratados com sucesso).

Fonte: American Psychiatric Association.²²

depressivo, transtorno bipolar, transtorno esquizoafetivo, transtorno mental relacionado a substância e doença não psiquiátrica, como veremos adiante.

Algumas importantes mudanças foram feitas do DSM-IV-TR²³ para o DSM-5 com relação ao diagnóstico de esquizofrenia. No DSM-IV-TR, se houvesse um delírio bizarro ou alucinações auditivas caracterizadas por vozes falando entre si ou fazendo comentários sobre o indivíduo, apenas um sintoma – e não dois, como no DSM-5 – seria suficiente para se preencher o critério A. Além disso, no DSM-IV-TR, não era obrigatório que houvesse pelo menos um sintoma positivo, ou seja, delírio, alucinação ou discurso desorganizado. Por fim, no DSM-5, foram eliminados os subtipos do transtorno: paranoide, desorganizado, catatônico, indiferenciado e residual.²⁴

Os critérios diagnósticos para esquizofrenia na *Classificação internacional de doenças e problemas relacionados à saúde* (CID-10)²⁵ são significativamente diferentes daqueles do DSM-IV-TR e do DSM-5: não se exige a presença de prejuízo sócio-ocupacional; a duração mínima requerida é de apenas um mês, não sendo considerados períodos prodrômicos ou residuais; são destacados os sintomas de primeira ordem de Schneider; e a esquizofrenia é classificada em subtipos, tendo sido incluídas, entre eles, a esquizofrenia simples e a depressão pós-psicótica.²⁶

Diagnóstico diferencial

A esquizofrenia constitui uma condição médica primária ou idiopática, isto é, embora se conheçam diversos fatores etiológicos relacionados ao transtorno (como os genéticos, bioquímicos, etc.), sua verdadeira causa é desconhecida. Assim, o diagnóstico não pode ser formulado ou confirmado por meio de exames laborato-

riais, sendo eminentemente clínico. Nesse sentido, a história patológica pregressa, a avaliação física e eventuais exames complementares são importantes para descartar outras possíveis causas dos sintomas psicóticos, como doença sistêmica ou cerebral ou substância exógena. Assim, por exemplo, delírios podem ocorrer na epilepsia do lobo temporal e na intoxicação por cocaína ou anfetamina; e alucinações podem estar associadas a uso de alucinógenos, digitálicos, antiarrítmicos, cimetidina ou penicilina e, ainda, a alcoolismo, crises epiléticas focais, etc.

A esquizofrenia distingue-se dos transtornos esquizoafetivo e bipolar ou depressivo com sintomas psicóticos por não cursar com uma síndrome depressiva ou maníaca completa ou de longa duração. Diferentemente da esquizofrenia, no transtorno delirante, o delírio é de conteúdo possível e bem sistematizado, e, quando há alucinações, estas não são proeminentes. O transtorno esquizofreniforme e o transtorno psicótico breve, em contraste com a esquizofrenia, duram menos de seis meses. Nos transtornos da personalidade esquizoide ou esquizotípica, por sua vez, estão ausentes os sintomas psicóticos.²⁷

O conceito de esquizofrenia

Na verdade, não há um conceito único de esquizofrenia. Diferentes critérios diagnósticos implicam diferentes conceitos desse transtorno mental. Nesse sentido, um mesmo paciente poderia receber o diagnóstico de esquizofrenia de acordo com os critérios de Bleuler, mas não com os de Schneider, ou, alternativamente, ter esquizofrenia segundo a CID-10, mas não de acordo com o DSM-5, ou vice-versa.²⁸

Em ambientes de pesquisa em psiquiatria clínica, o sistema classificatório mais utilizado é o da American Psychiatric Association. A definição de esquizo-

frenia no DSM-5 parte do princípio de que não há alterações exclusivas nesse transtorno mental e, assim, ignora a riqueza das descrições clássicas dos grandes autores. Como consequência, a caracterização da esquizofrenia no DSM-5 parece bastante inespecífica, e, não havendo uma síndrome afetiva proeminente e duradoura, qualquer paciente que apresente sintomas positivos por seis meses, sem que a causa desses sintomas seja identificada, receberá inevitavelmente o diagnóstico de esquizofrenia.

REFERÊNCIAS

- Andreasen NC, Arndt S, Alliger R, Miller D, Flaum M. Symptoms of schizophrenia. Methods, meanings, and mechanisms. *Arch Gen Psychiatry*. 1995; 52(5):341-51.
- Kraepelin E. *Psychiatrie: Ein Lehrbuch*. 8th ed. Leipzig: Barth; 1913.
- Bleuler E. *Psiquiatria*. 15th ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1985.
- Schneider K. Primäre und sekundäre Symptome beider Schizophrenie. *Fortschr New Psychiat*. 1957;9:487-90.
- Ladeira J, Cheniaux E. Cinema e loucura: conhecendo os transtornos mentais através dos filmes. Porto Alegre: Artmed; 2010.
- Cheniaux E. *Manual de psicopatologia*, 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2011.
- Sims A. Sintomas da mente: introdução à psicopatologia descritiva. 2. ed. Porto Alegre: Artmed; 2001.
- Andreasen NC. The diagnosis of schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1987;13(1):9-22.
- Alonso-Fernández F. *Fundamentos de la psiquiatria actual*. 3. ed. Madrid: Editorial Paz Montalvo; 1976.
- Dalgallarrondo P. *Psicopatologia e semiologia dos transtornos mentais*. Porto Alegre: Artmed; 2000.
- Jaspers K. *Psicopatologia geral*. Rio de Janeiro: Livraria Atheneu; 1987.
- Sedler MJ. Understanding delusions. *Psychiatr Clin North Am*. 1995;18(2):251-62.
- Nobre de Melo AL. *Psiquiatria*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1981.
- Bastos O. Distúrbios esquizofrênicos. *J Bras Psiquiatr*. 1987;36(6):307-11.
- Cabaleiro Goas M. *Temas psiquiátricos: algunas cuestiones psicopatológicas generales*. Madrid: Editorial Paz Montalvo; 1966.
- Scharfetter C. *Introdução à psicopatologia geral*, 2. ed. Lisboa: Climepsi; 1999.
- Pio Abreu JL. *Introdução à psicopatologia compreensiva*. 2. ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian; 1997.
- SÁ Jr LSM. *Fundamentos de psicopatologia: bases do exame psíquico*. Rio de Janeiro: Atheneu; 1988.
- Nunes ALS, Cheniaux E. Síndrome catatônica: características clínicas e status nosológico. In: Rodrigues ACT, Streb LG, Daker MV, Serpa Jr OD, organizadores. *Psicopatologia conceitual*. São Paulo: Roca; 2012.
- Paim I. *Curso de psicopatologia*. 11. ed. São Paulo: Pedagógica e Universitária; 1998.
- Bowie CR, Harvey PD. Cognition in schizophrenia: impairments, determinants, and functional importance. *Psychiatr Clin North Am*. 2005; 28(3):613-33.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5*. 5th ed. Washington: APA; 2013.
- American Psychiatric Association. *Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-IV-TR*. 4. ed. rev. Porto Alegre: Artmed; 2002.
- Tandon R, Gaebel W, Barch DM, Bustillo J, Gur RE, Heckers S, et al. Definition and description of schizophrenia in the DSM-5. *Schizophr Res*. 2013;150(1):3-10.
- Organização Mundial de Saúde, coordenadora. *Classificação de transtornos mentais e de comportamento da CID-10: critérios diagnósticos para pesquisa*. São Paulo: Artes Médicas; 1998.
- Razzouk D, Shirakawa I. A evolução dos critérios diagnósticos da esquizofrenia. In: Shirakawa I, Chaves AC, Mari JJ, editores. *O desafio da esquizofrenia*. São Paulo: Lemos Editorial; 1998.
- Andreasen NC, Black DW. *Introdução à psiquiatria*. 4. ed. Porto Alegre: Artmed; 2009.
- Cheniaux E, Ladeira-Fernandez J, Versiani M. The diagnoses of schizophrenia, schizoaffective disorder, bipolar disorder and unipolar depression: interrater reliability and congruence between DSM-IV and ICD-10. *Psychopathology*. 2009;42(5):293-98.

Neurobiologia da esquizofrenia

Marina Dalla Barba Londero
Raffael Massuda
Clarissa Severino Gama

INTRODUÇÃO

A neurobiologia da esquizofrenia passou a ser explorada a partir da descoberta dos efeitos antipsicóticos da clorpromazina, servindo como base para a teoria dopaminérgica. Posteriormente, a caracterização de três grupos de sintomas cardinais deu início à investigação sobre o envolvimento de outros neurotransmissores na fisiopatologia desse transtorno. Esses grupos são definidos da seguinte forma:

- a) positivos, como delírios e alucinações;
- b) negativos, como embotamento afetivo, anedonia e falta de motivação;
- c) cognitivos, como respostas emocionais inadequadas.

TEORIA DOPAMINÉRGICA E DOPAMINA

A dopamina foi o principal neurotransmissor estudado na fisiopatologia da esquizofrenia. A hipótese dopaminérgica nasceu após a demonstração de que drogas antipsicóticas alteram o nível de catecolaminas no cérebro.¹ Foi reforçada após a descoberta de que a eficácia e a potência dos antipsicóticos eram diretamente relacionadas à capacidade desses fár-

macos de antagonizar os receptores dopaminérgicos D_2 .² Há fortes evidências de que na esquizofrenia exista aumento na capacidade de síntese e liberação de dopamina, bem como uma possível sensibilização pós-sináptica; é sugerido, ainda, que o desequilíbrio regulatório desse neurotransmissor em nível pré-sináptico caracteriza a disfunção dopaminérgica nesse transtorno.³

Apesar de a regulação inadequada do sistema dopaminérgico estar implicada na fisiopatologia da esquizofrenia, os antagonistas dopaminérgicos (antipsicóticos) têm efeitos limitados sobre os sintomas negativos e sobre o prejuízo cognitivo, embora sejam eficazes com relação aos sintomas positivos.⁴

Os antipsicóticos são o tratamento de escolha para esquizofrenia, tanto na fase aguda como na de manutenção.⁵ Entretanto, sua ação sobre os sintomas negativos e cognitivos ainda deixa bastante a desejar. A presença de sintomas negativos e cognitivos está diretamente relacionada à piora no funcionamento do indivíduo. Por essas razões, novos fármacos, com novos alvos terapêuticos, têm sido estudadas como tratamentos adjuvantes aos antipsicóticos.⁶ Com isso, a participação de outros neurotransmissores na neu-

robiologia da esquizofrenia começou a ser investigada.

GLUTAMATO

O neurotransmissor glutamato tem sido implicado nos mecanismos de neurodegeneração e também na própria gênese da psicose. O glutamato é o principal neurotransmissor excitatório do sistema nervoso central (SNC) e tem envolvimento em funções cognitivas como memória e aprendizado.⁷ Entretanto, duas hipóteses opostas, mas não totalmente contraditórias, assinalam o papel do glutamato na esquizofrenia:⁸⁻¹⁰

1. hipótese da hipofunção glutamatérgica;
2. hipótese da hiperfunção glutamatérgica.

A Figura 4.1 resume as hipóteses de hipo e hiperfunção glutamatérgica e a possível relação com o sistema purinérgico.

O receptor glutamatérgico de subtipo N-metil-D-aspartato (NMDA) é um dos principais alvos no desenvolvimento de fármacos. Estudos vêm sendo conduzidos no sentido de reverter essa provável hipofunção de receptores NMDA em pacientes com esquizofrenia.¹¹ Entretanto, os agonistas de NMDA com efeito mais significativo atuam em sítios de ligação do glutamato, induzindo uma ampla gama de efeitos colaterais se usados clinicamente, como déficit de memória e neurotoxicidade. Assim, o principal alvo de estudo na atualidade diz respeito aos agonistas ou agonistas parciais do sítio da glicina, um coagonista obrigatório na ativação do receptor NMDA, mas que por si só não consegue ativá-lo. Em experimentos conduzidos com animais, foi demonstrado que a administração de agentes gli-

cinérgicos minimiza os efeitos de antagonista do receptor NMDA.

INTERAÇÃO GLUTAMATO E DOPAMINA

Em relação ao efeito dos antipsicóticos sobre a transmissão glutamatérgica, Van der Heijden e colaboradores¹² verificaram a ação dos antipsicóticos atípicos sobre o glutamato e encontraram uma elevação dos níveis glutamatérgicos em pacientes com esquizofrenia. Além disso, observaram que há uma correlação inversa entre níveis de glutamato e sintomas negativos e que o tratamento de pessoas com a doença com neurolépticos atípicos aumenta a concentração de glutamato.

Tortorella e colaboradores¹³ observaram que os valores do glutamato estavam aumentados em pacientes livres de

Estado hiperglutamatérgico →

Sintomas positivos

Alucinações
Delírios
Pensamento desorganizado

Estado hipoglutamatérgico →

Sintomas negativos

Anedonia
Afeto embotado
Retraimento social
Declínio cognitivo

**Alterações pré e pós-sinápticas
nos receptores de adenosina**

Figura 4.1

A adenosina integra as funções dopaminérgica e glutamatérgica em múltiplos níveis. O desequilíbrio na função da adenosina pode resultar em atividade hipo ou hiperglutamatérgica na esquizofrenia.

Fonte: Com base em Boison e colaboradores.⁹

neurolépticos e que, após 12 semanas de tratamento com clozapina, houve significativa redução dos níveis glutamatérgicos, embora não restaurados até os valores encontrados em controles normais. Esses mesmos autores encontraram concentração de serina diminuída em pacientes livres de drogas, a qual continuou diminuída quando a clozapina foi introduzida, embora fosse observada melhora clínica dos sujeitos. O que ainda não está claro é a verdadeira natureza dessa disfunção e também o quanto ela pode ser identificada mediante a mensuração dos níveis do glutamato, assim como de seus precursores e agonistas em nível periférico.

Além disso, tem sido descrita, em estudos de neuroimagem, particularmente com o uso da espectroscopia de prótons, uma alteração dos valores de glutamato nos cérebros de indivíduos em primeiro episódio psicótico e também em pacientes crônicos, bem como em familiares considerados de alto risco para o desenvolvimento de esquizofrenia.^{14,15}

O glutamato é armazenado em vesículas sinápticas no terminal nervoso pré-sináptico.¹⁶ De maneira simplista, o sistema glutamatérgico é organizado em dois sistemas neuronais, um ascendente e um descendente. No primeiro, os axônios se prolongam a partir do complexo hipocampal e se estendem até os gânglios basais, enquanto no segundo os axônios se estendem a partir do neocórtex até as estruturas subcorticais.^{17,18} O L-glutamato descendente estimula o fluxo de ácido γ -aminobutírico (GABA) a partir do *nucleus accumbens*, do estriado e do hipocampo.¹⁵ Isso acontece em oposição às vias dopaminérgicas ascendentes que inibem a liberação de GABA a partir do estriado ligando-se a receptores dopaminérgicos do tipo 2 (D_2) em neurônios colinérgicos e GABAérgicos. O L-glutamato descendente também estimula a libera-

ção tônica de dopamina pelo *nucleus accumbens* e pelo estriado.¹⁹

Além disso, existem outras fortes evidências a respeito de ações recíprocas entre os sistemas dopaminérgicos e glutamatérgicos.²⁰ Por exemplo:²¹

- a) receptores dopaminérgicos são localizados nas projeções terminais de neurônios glutamatérgicos córtico-estriais;
- b) receptores glutamatérgicos são encontrados em terminais nervosos das vias dopaminérgicas nigro-estriais;
- c) ativação de receptores NMDA no córtex pré-frontal aumenta a liberação de dopamina e a ativação dopaminérgica seletiva;
- d) ambos os neurônios, dopaminérgicos e glutamatérgicos, estimulam as espículas de células piramidais.

Uma vez que existem receptores glutamatérgicos em neurônios dopaminérgicos e receptores dopaminérgicos em vias glutamatérgicas, um desequilíbrio dessas duas substâncias pode predispor um indivíduo à esquizofrenia.²² Claramente, esses achados sustentam a necessidade de o cérebro manter um equilíbrio regular entre a dopamina e o glutamato.

A hipótese glutamatérgica da esquizofrenia postula que uma disfunção da neurotransmissão mediada pelos receptores glutamatérgicos NMDA pode representar um déficit primário nesse transtorno,²³ tendo como possível consequência o aumento compensatório da liberação de glutamato nos receptores glutamatérgicos não NMDA. A principal evidência de que a disfunção glutamatérgica esteja envolvida na psicose é sustentada pelo fato de que antagonistas do receptor NMDA induzem sintomas psicóticos em voluntários saudáveis e levam à exacerbação dos sintomas psicóticos em pacientes com esquizofrenia.²⁴ Além disso, o modelo de

psicose induzida por antagonistas NMDA é mais próximo de certos aspectos clínicos da esquizofrenia do que o modelo anfetamina/dopamina, principalmente devido à produção adicional de sintomas negativos e déficits cognitivos.^{23,24}

O sistema glutamatérgico está integrado ao sistema dopaminérgico. Estudos com animais demonstram que a administração de antagonistas NMDA também produz um estado hiperdopaminérgico em via mesocortical, o qual está associado aos sintomas positivos da esquizofrenia.²⁵

Outro ponto de interesse diz respeito à ideia de que o glutamato possa estar envolvido nas respostas neuroquímicas adaptativas de longo prazo ao uso de antipsicóticos. Isso implicaria a possibilidade de uma disfunção do sistema glutamatérgico cerebral tornar essas drogas antipsicóticas menos efetivas com o decorrer do tempo, bem como a predisposição à ocorrência de novos surtos psicóticos nas pessoas com esquizofrenia.

GLICINA E SERINA

A glicina é um coagonista obrigatório em receptores NMDA que aumenta a transmissão glutamatérgica, assim como sua precursora, a serina. Ambas são aminoácidos que merecem atenção na pesquisa da esquizofrenia. A glicina atua melhorando a ativação do canal de cátions voltagem-dependente do receptor NMDA. Achados histoquímicos sugerem que a D-serina pode modular as posições de glicina no receptor NMDA.²⁶

Existe correlação entre os níveis séricos e líquidos de glicina e serina, bem como com sintomas da esquizofrenia.

Outros estudos revelam que os sintomas negativos melhoram quando a glicina é associada ao tratamento antipsicótico,²⁷ assim como a queda de glicina sérica reforça a hipótese hipoglutamatér-

gica da esquizofrenia; ou seja, níveis de glicina mais baixos que os normais estariam relacionados com sintomas negativos. Tais achados sugerem que a D-serina pode servir como marcador periférico da esquizofrenia.⁸

A serina é o aminoácido mais investigado nas psicoses. Waziri e colaboradores²⁸ observaram níveis aumentados desse ácido no sangue e no cérebro de pacientes com esquizofrenia. Esses mesmos autores também apontam que os níveis plasmáticos de serina estão aumentados na psicose ativa na comparação com níveis de serina em pacientes que melhoraram dos sintomas psicóticos, porém, esses níveis ainda são maiores do que nos controles.

Já quando foram realizados estudos a respeito da ação dos neurolépticos sobre o metabolismo dos aminoácidos, Waziri e colaboradores²⁹ observaram níveis plasmáticos de serina decrescentes com o tratamento antipsicótico.

Os achados de Baruah e colaboradores³⁰ sugerem que neurolépticos são neuroprotetores por seus efeitos sobre a concentração de serina e glicina, pois a concentração elevada desses aminoácidos teria uma ação neurotóxica na via glutamatérgica através do receptor NMDA. Logo, os neurolépticos tendem a normalizar a concentração de serina e glicina no cérebro de pessoas com esquizofrenia.

INTERAÇÃO GLICINA, SERINA E GLUTAMATO

Uma das mais relevantes estratégias para tratamento dos sintomas negativos e cognitivos da esquizofrenia tem-se baseado em agentes moduladores da transmissão glutamatérgica, particularmente com ação nos receptores NMDA.³¹ Como o glutamato e os agonistas diretos desse receptor são neurotóxicos, o principal foco consiste em agonistas do sítio de liga-

ção da glicina. Dessa forma, experimentos têm sido realizados com agonistas glicinérgicos (que incluem glicina, D-serina, D-cicloserina e D-alanina) ou inibidores da recaptação da glicina.³² Dentro das possíveis limitações dos agentes glicinérgicos, ressalta-se que o transportador-1 da glicina é a principal rota de inativação da glicina através de sua recaptação. Desse modo, a ingestão de glicina pode ser limitada. Assim, a sarcosina e outros inibidores da recaptação da glicina podem ser mais eficazes em potencializar a neurotransmissão NMDA. Coerentemente, estudos iniciais com sarcosina têm mostrado bons resultados no tratamento de sintomas positivos, negativos e cognitivos da esquizofrenia.³³

SEROTONINA

Em relação à serotonina, existe a hipótese de antagonismo de seus receptores na fisiopatologia da esquizofrenia. As primeiras discussões sobre esse tema surgiram em torno de 1950, motivadas pela observação de sintomas psicóticos induzidos pelo uso de ácido lisérgico (LSD) mediante o antagonismo de receptores de serotonina. Essa discussão foi retomada em 1980, com o surgimento dos antipsicóticos atípicos. Pensava-se que a ação serotoninérgica seria responsável por uma melhora de efeito nos sintomas negativos da doença, além de atividade protetora em relação aos sintomas extrapiramidais, o que permanece controverso na literatura.³⁴⁻³⁶

A ADENOSINA E O SISTEMA PURINÉRGICO

A adenosina, parte do sistema purinérgico, exerce uma função neuromoduladora, atuando em processos como migração, estabelecimento e morte neuronal. Os re-

ceptores A_1 ocorrem em abundância nos gânglios da base, no tálamo, nos córtices temporal, frontal, parietal e occipital, no cíngulo e no hipocampo,³⁷ ao passo que os receptores A_{2A} têm maior densidade no estriado, como acontece com receptores dopaminérgicos D_2 .

A modulação desses dois tipos de receptores pela adenosina parece estar consistentemente associada com as duas hipóteses principais das disfunções de neurotransmissão observadas na esquizofrenia. A liberação excessiva de adenosina em estágios iniciais do desenvolvimento parece alterar a expressão de receptores A_1 ao longo do tempo, alterando seu efeito modulador sobre a função dopaminérgica. Além disso, no estágio pós-sináptico, a ativação dos receptores A_1 reduz a função dos receptores glutamatérgicos NMDA, enquanto a ação dos receptores A_{2A} em neurônios GABAérgicos antagoniza a atividade de receptores D_2 .³⁸ Em síntese, problemas no sistema purinérgico parecem estar associados a dois momentos distintos e cruciais na gênese da esquizofrenia. Primeiro, com um insulto resultante da disfunção dopaminérgica decorrente da ausência de modulação por receptores A_1 , cuja expressão foi afetada por níveis anormais de adenosina (sintomas positivos), e, segundo, com um insulto resultante do efeito excitotóxico do glutamato, que acabaria por causar danos irreversíveis do SNC (sintomas negativos e déficits cognitivos).³⁷

Alguns estudos clínicos com substâncias que agem no sistema purinérgico têm mostrado resultados positivos.³⁹

PERSPECTIVAS

O cenário atual mostra grandes evoluções no entendimento da complexa neurobiologia da esquizofrenia. A presença, principalmente, de sintomas negativos e cognitivos tem um grande impacto na fun-

cionalidade e na qualidade de vida dos pacientes, para os quais novos alvos terapêuticos precisam continuar a ser estudados.⁴⁰ Além disso, novos agentes, como agonistas e agonistas parciais dos receptores alfa-7 nicotínicos, inibidores do transporte de glicina, hormônios, ocitocina, agentes colinérgicos, minociclina e nitroprussiato de sódio, têm efeitos potencialmente promissores.⁴¹⁻⁴⁵

REFERÊNCIAS

1. Carlsson A; Lindqvist M. Effect of Chlorpromazine or Haloperidol on Formation of 3-methoxytyramine and Normetanephrine in Mouse Brain. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)*. 1963;20:140-4.
2. Farde L, Wiesel FA, Halldin C, Sedvall G. Central D2-dopamine receptor occupancy in schizophrenic patients treated with antipsychotic drugs. *Arch Gen Psychiatry*. 1988;45(1):71-6.
3. Howes OD, Kambeitz J, Kim E, Stahl D, Slifstein M, Abi-Dargham A, et al. The nature of dopamine dysfunction in schizophrenia and what this means for treatment. *Arch Gen Psychiatry*. 2012;69(8):776-86.
4. Potkin SG, Jin Y, Bunney BG, Costa J, Gulasekaram B. Effect of clozapine and adjunctive high-dose glycine in treatment-resistant schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1999;156(1):145-7.
5. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med*. 2005;353(12):1209-23.
6. Citrome L. Unmet needs in the treatment of schizophrenia: new targets to help different symptom domains. *J Clin Psychiatry*. 2014;75(Suppl 1):21-6.
7. Bressan RA; Pilowsky LS. Glutamatergic hypothesis of schizophrenia. *Rev Bras Psiquiatr*. 2003;25(3):177-83.
8. Lin CH, Lane HY, Tsai GE. Glutamate signaling in the pathophysiology and therapy of schizophrenia. *Pharmacol Biochem Behav*. 2012;100(4):665-77.
9. Boison D, Singer P, Shen HY, Feldon J, Yee BK. Adenosine hypothesis of schizophrenia--opportunities for pharmacotherapy. *Neuropharmacology*. 2012;62(3):1527-43.
10. Hallak JEC. Estudo da percepção emocional em voluntárias sadias sob o efeito de doses subanestésicas de ketamina em um estudo randômico e duplo-cego. [Tese] Manchester: Universidade de Manchester; 2003.
11. Lucena D, Fernandes BS, Berk M, Dodd S, Medeiros DW, Pedrini M, et al. Improvement of negative and positive symptoms in treatment-refractory schizophrenia: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial with memantine as add-on therapy to clozapine. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(10):1416-23.
12. Van der Heijden FMMA, Tuinier S, Fekkes D, Sijben AES, Kahn RS, Verhoeven WMA. Atypical antipsychotics and the relevance of glutamate and serotonin. *European Neuropsychopharmacol*. 2004;14(3):259-65.
13. Tortorella A, Monteleone P, Viggiano A, De Luca L, Maj M. Plasma concentrations of amino acids in chronic schizophrenics treated with clozapine. *Biol Psychiatry*. 2001;44(4):167-71.
14. Howes OD, Egerton A, Allan V, McGuire P, Stokes P, Kapur S. Mechanisms underlying psychosis and antipsychotic treatment response in schizophrenia: insights from PET and SPECT imaging. *Curr Pharm Des*. 2009;15(22):2550-9.
15. Howes OD, Montgomery AJ, Asselin MC, Murray RM, Grasby PM, McGuire PK. Molecular imaging studies of the striatal dopaminergic system in psychosis and predictions for the prodromal phase of psychosis. *Br J Psychiatry Suppl*. 2007;51:s13-8.
16. Naito S, Ueda T. Characterization of glutamate uptake into synaptic vesicles. *J Neurochemistry*. 1989;44(1):99-109.
17. Tamminga CA. Glutamatergic aspects of schizophrenia. *Br J Psychiatry Suppl*. 1999;37:12-5.
18. Tamminga CA. Schizophrenia and glutamatergic transmission. *Crit Rev Neurobiol*. 1998;12(1-2):21-36.
19. Thornberg SA, Saklad SR. A review of the NMDA receptors and phencyclidine model of schizophrenia. *Pharmacotherapy*. 1996;16(1):82-93.
20. Carlsson A. Neurocircuitries and neurotransmitter interactions in schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol*. 1995;10(Suppl 3):21-8.
21. Smiley JF, Williams SM, Szigeti K, Goldman-Rakic PS. Light and electron microscopic characterization of dopamine-immunoreactive axons in human cerebral cortex. *J Comp Neurol*. 1992;321(3):325-35.
22. Hirsch SR, Das I, Garey LJ, Belleruche J. A pivotal role for glutamate in the pathogenesis of schizophrenia, and its cognitive dysfunction. *Pharmacol Biochem Behav*. 1997;56(4):797-802.
23. Olney JW, Newcomer JW, Farber NB. NMDA receptor hypofunction model of schizophrenia. *J Psychiatr Res*. 1999;33(6):523-33.
24. Krystal JH, Karper LP, Seibyl JP, Freeman GK, Delaney R, Bremner JD, et al. Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. Psychotomimetic, percep-

- tual, cognitive, and neuroendocrine responses. *Arch Gen Psychiatry*. 1994;51(3):199-214.
25. Zhang L, Shirayama Y, Iyo M, Hashimoto K. Minocycline attenuates hyperlocomotion and prepulse inhibition deficits in mice after administration of the NMDA receptor antagonist dizocilpine. *Neuropsychopharmacology*. 2007;32(9):2004-10.
 26. Sumiyoshi T, Anil AE, Jin D, Jaythilake K, Lee M, Meltzer HY. Plasma glycine and serine levels in schizophrenia compared to normal controls and major depression: relation to negative symptoms. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2004;7(1):1-8.
 27. Hanson E, Healey K, Wolf D, Kohler C. Assessment of pharmacotherapy for negative symptoms of schizophrenia. *Curr Psychiatry Rep*. 2010;12(6):563-71.
 28. Waziri R, Baruah S, Sherman AD. Abnormal serine-glycine metabolism in the brains of schizophrenics. *Schizophr Res*. 1993;8(3):233-43.
 29. Waziri R, Wilcox J, Sherman AD, Mott J. Serine metabolism and psychosis. *Psychiatry Res*. 1984;12(2):121-36.
 30. Baruah S, Waziri R, Sherman A. Neuroleptic effects on serine and glycine metabolism. *Biol Psychiatry*. 1993;34(8):544-50.
 31. Putnam DK, Sun J, Zhao Z. Exploring schizophrenia drug-gene interactions through molecular network and pathway modeling. *AMIA Annu Symp Proc*. 2011;2011:1127-33.
 32. Buchanan RW, Javitt DC, Marder SR, Schooler NR, Gold JM, McMahon RP, Herescolevy U, Carpenter WT. The Cognitive and Negative Symptoms in Schizophrenia Trial (CONSIST): the efficacy of glutamatergic agents for negative symptoms and cognitive impairments. *Am J Psychiatry*. 2007;164(10):1593-602.
 33. Singh SP, Singh V. Meta-analysis of the efficacy of adjunctive NMDA receptor modulators in chronic schizophrenia. *CNS Drugs*. 2011;25(10):859-85.
 34. Noël F, Pompeu TE, Moura BC. Functional binding assays for estimation of the intrinsic efficacy of ligands at the 5-HT(1A) receptor: Application for screening drug candidates. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 2014;70(1):12-8.
 35. Di Pilato P, Niso M, Adriani W, Romano E, Travaglini D, Berardi F, et al. Selective agonists for serotonin 7 (5-HT7) receptor and their applications in preclinical models: an overview. *Rev Neurosci*. 2014;25(3):401-15.
 36. Nikiforuk A. The procognitive effects of 5-HT6 receptor ligands in animal models of schizophrenia. *Rev Neurosci*. 2014;25(3):367-82.
 37. Lara DR, Dall'Igna OP, Ghisolfi ES, Brunstein MG. Involvement of adenosine in the neurobiology of schizophrenia and its therapeutic implications. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006;30(4):617-29.
 38. Burnstock G, Krügel U, Abbracchio MP, Illes P. Purinergic signalling: from normal behaviour to pathological brain function. *Prog Neurobiol*. 2011;95(2):229-74.
 39. Wonodi I, Gopinath HV, Liu J, Adami H, Hong LE, Allen-Emerson R, et al. Dipyridamole monotherapy in schizophrenia: pilot of a novel treatment approach by modulation of purinergic signaling. *Psychopharmacology (Berl)*. 2011;218(2):341-5.
 40. Insel TR. Rethinking schizophrenia. *Nature*. 2010;468:187-93.
 41. Davis MC, Horan WP, Marder SR. Psychopharmacology of the negative symptoms: Current status and prospects for progress. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014;24(5):788-99.
 42. Fekadu A, Mesfin M, Medhin G, Alem A, Teferra S, Gebreyesus T, et al. Adjuvant therapy with minocycline for schizophrenia (The MINOS Trial): study protocol for a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Trials*. 2013;14:406.
 43. Fond G, Hamdani N, Kapczinski F, Boukouaci W, Drancourt N, Dargel A, et al. Effectiveness and tolerance of anti-inflammatory drugs' add-on therapy in major mental disorders: a systematic qualitative review. *Acta Psychiatr Scand*. 2014;129(3):163-79.
 44. Hallak JE, Maia-de-Oliveira JP, Abreu J, Evora PR, Zuairi AW, Crippa JA, et al. Rapid improvement of acute schizophrenia symptoms after intravenous sodium nitroprusside: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *JAMA Psychiatry*. 2013;70(7):668-76.
 45. Sommer IE, van Westrhenen R, Begemann MJ, de Witte LD, Leucht S, Kahn RS. Efficacy of anti-inflammatory agents to improve symptoms in patients with schizophrenia: an update. *Schizophr Bull*. 2014;40(1):181-91.

LEITURAS SUGERIDAS

- Carl GE, Borgan MP, Young BK. Is plasma serine a marker for psychosis? *Biol Psychiatry*. 1992;31(11):1130-35.
- Waziri R, Mott J, Wilcox J. Differentiation of psychotic from nonpsychotic depression by a biological marker. *J Affect Disord*. 1985; 9(2):175-80.

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

Modelos animais de esquizofrenia

Josiane Budni
Alexandra Ioppi Zugno
João Quevedo

INTRODUÇÃO

A esquizofrenia é um dos transtornos psiquiátricos mais graves, acometendo cerca de 1% da população mundial. Apesar do crescente consenso de que a esquizofrenia é um transtorno neural, suas etiologia, neuropatologia, fisiopatologia, psicofarmacologia e genética ainda não estão bem estabelecidas. Esses aspectos são muito explorados em humanos, mas a pesquisa básica em animais representa uma promissora ferramenta para estudar a base neurobiológica do distúrbio neural e comportamental relevante para a esquizofrenia, bem como para avaliar novas terapias adjuvantes ao seu tratamento.¹ Neste capítulo, abordaremos diferentes tipos de modelos animais amplamente utilizados na pesquisa básica: modelos por intervenção farmacológica, modelos genéticos, modelo induzido por lesão e modelos induzidos por alteração neurodesenvolvimental.

Partindo de uma visão pré-clínica, em que vários fatores podem induzir em animais fenótipo comportamental similar à esquizofrenia em humanos, confirma-se a hipótese de que essa doença en-

volve múltiplas etiologias, incluindo fatores genéticos e ambientais, que resultam em uma fisiopatologia consistente com o transtorno em humanos. Portanto, a indução desses modelos animais só é válida se as alterações fisiopatológicas e comportamentais forem condizentes às observadas em pacientes, ou seja, esses modelos devem apresentar alguns ou muitos dos sintomas positivos, negativos e cognitivos da esquizofrenia. A hiperatividade e a estereotipia representam os sintomas positivos, observados em humanos, enquanto o isolamento social mimetiza os sintomas negativos. Prejuízos cognitivos ou de atenção são comportamentos também observados em pacientes, e, portanto, modelos animais que mimetizam esses sintomas melhoram a validade e a qualidade desses modelos, considerando que pacientes com esquizofrenia apresentam déficit de atenção, de memória verbal, de memória de trabalho e de respostas comportamentais ao *feedback* ambiental.^{2,3}

Portanto, um modelo animal ideal para a esquizofrenia seria aquele que induz os sintomas positivos, negativos e cognitivos da doença, além de apresentar

as alterações fisiopatológicas encontradas nesses pacientes. E, por fim, esses efeitos deveriam ser revertidos por fármacos antipsicóticos.

Para que um modelo animal de esquizofrenia seja ideal, é necessário que cumpra alguns critérios, a fim de aumentar sua validade, incluindo a preditiva, a de face e a de construto. A validade preditiva indica que os fármacos antipsicóticos utilizados na clínica revertem as alterações comportamentais e fisiopatológicas que caracterizam o modelo animal de esquizofrenia. A validade de face refere-se à similaridade fenomenológica entre o comportamento exibido pelo modelo animal e os sintomas específicos dos pacientes. Por fim, a validade de construto está relacionada à similaridade entre os mecanismos que induzem as alterações comportamentais no modelo animal e o processo fisiopatológico em humanos. Quanto maior o número de critérios cumpridos pelos modelos animais de esquizofrenia, mais válido é o modelo (Tab. 5.1).⁴

MODELOS ANIMAIS DE ESQUIZOFRENIA INDUZIDOS POR MANIPULAÇÃO QUÍMICA

Modelo animal induzido por antagonistas de receptores NMDA

Uma das hipóteses fisiopatológicas da esquizofrenia é a hipofunção glutamatérgica. Vários estudos sugerem o envolvimento principalmente dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) nesse transtorno psiquiátrico. Estudos *post-mortem* em pacientes com a doença mostraram que há expressão e fosforilação anormais das subunidades dos receptores NMDA no córtex pré-frontal.⁵

Há 50 anos, foram introduzidos no mercado dois fármacos anestésicos dissociativos, antagonistas de receptores NMDA: fenciclidina e cetamina. Esses fármacos causam uma síndrome psicótica que é difícil de distinguir da esquizofrenia. Portanto, esses antagonistas de receptores NMDA podem induzir efeitos

Tabela 5.1

Validades preditiva, de face e de construto dos modelos animais de esquizofrenia

	Validade preditiva	Validade de face	Validade de construto
Induzido por fenciclidina	Sim	Sim	Parcial
Induzido por cetamina	Sim	Sim	Parcial
Induzido por MK-801	Sim	Sim	Parcial
Induzido por anfetamina	Sim	Parcial	Não
Induzido por lesão do hipocampo ventral	Sim	Sim	Parcial
Genético	Sim	Sim	Sim
Estresse materno	Sim	Sim	Parcial
Infecção materna	Sim	Sim	Parcial
Desnutrição materna	Sim	Parcial	Parcial
Privação materna	Sim	Parcial	Parcial

Fonte: Tordjman e colaboradores.⁴

psicotomiméticos em indivíduos saudáveis e exacerbar os sintomas psicóticos em pacientes com esquizofrenia.⁶

Foi observado que a fenciclidina e a cetamina, assim como induzem sintomas psicóticos em humanos,⁶ também induzem comportamento tipo-psicótico em animais. Tais achados impulsionaram a utilização desses fármacos como indutores de sintomas tipo-esquizofrenia em animais de laboratório, caracterizando modelos animais farmacológicos do transtorno. Modelos glutamatérgicos foram propostos há mais de 20 anos e até hoje estão sendo amplamente utilizados.⁷ Os fármacos mais utilizados para induzir sintomas tipo-esquizofrenia em animais são a fenciclidina, a cetamina e a MK-801 (dizolcipina). Essas substâncias são ferramentas farmacológicas que mimetizam um estado tipo-esquizofrênico em animais quando administradas de forma aguda ou repetida, fazendo esses modelos animais apresentarem validade preditiva, validade de face e potencial validade de construto. Além disso, a administração repetida desses antagonistas de receptores NMDA induz um modelo animal mais apropriado, uma vez que precipita, forte e persistentemente, sintomas psicóticos tipo-esquizofrenia.⁸

A teoria da hipofunção glutamatérgica que sustenta esses modelos animais de esquizofrenia induzida pela administração de antagonista de receptores NMDA baseia-se no fato de que a doença está associada à perda de receptores NMDA, particularmente nos interneurônios. Essa teoria postula que tal perda induz uma superestimulação secundária no sistema de neurotransmissão glutamatérgica e monoaminérgica.⁹

A administração de antagonistas não competitivos de receptores NMDA, como fenciclidina, cetamina e MK-801, induz sintomas positivos, negativos e cognitivos da esquizofrenia, como hiperloco-

moção, estereotipia, déficit do filtro sensorial, déficit social e prejuízo cognitivo.¹⁰

A fenciclidina é amplamente utilizada para induzir um modelo animal do transtorno, já que sua administração sistêmica produz hiperlocomoção e comportamento estereotipado (autolimpeza, movimentos da cabeça e levantamentos dos animais), os quais correspondem aos sintomas positivos da esquizofrenia em roedores. Esse mesmo fármaco, administrado por via sistêmica, induz redução do consumo de sacarose e redução na interação social, correspondendo aos sintomas negativos desse transtorno psiquiátrico. Além disso, a fenciclidina promove déficit na memória de trabalho, contemplando os sintomas cognitivos da doença. A cetamina é outra importante ferramenta, cuja administração sistêmica induz comportamento tipo-esquizofrenia em roedores. Tais comportamentos correspondem a hiperlocomoção, déficit na interação social, déficit cognitivo e inibição do pré-pulso inibitório. O modelo animal de esquizofrenia induzido por MK-801 leva a hiperatividade dose-dependente, interação social prejudicada e déficit em vários domínios cognitivos.¹¹

Os modelos animais induzidos por antagonistas de receptores NMDA geram muitas dúvidas com relação à fidelidade translacional. Assume-se, geralmente, que o bloqueio dos receptores NMDA desencadeia nos animais uma cascata de eventos similares àqueles que ocorrem em humanos; porém, é um estado induzido por fármacos, e não uma disfunção permanente, como ocorre na esquizofrenia. De fato, a administração sistêmica de antagonistas de receptores NMDA fornece um modelo farmacológico para investigar a patogênese desse transtorno, induzindo sintomas positivos, negativos e cognitivos tipo-esquizofrenia. Esses agentes afetam diretamente muitos neurotransmissores mediante o bloqueio de re-

ceptores NMDA expressos em neurônios GABAérgicos e dopaminérgicos, afetando a transmissão dos neurônios piramidais. Além disso, esses fármacos apresentam efeitos indiretos envolvendo mecanismos pré-sinápticos, pós-sinápticos e extracelulares *downstream* aos receptores NMDA, podendo, assim, afetar a função das células gliais. Portanto, nesses modelos animais de esquizofrenia induzidos pela administração de antagonistas de receptores NMDA, possivelmente se promove um estado de desinibição, resultando em excitabilidade elevada em função de um aumento na neurotransmissão glutamatérgica *downstream*. Outros mecanismos podem contribuir para explicar os comportamentos tipo-esquizofrenia induzidos por esses fármacos, como o estresse oxidativo e o metabolismo energético. Os efeitos comportamentais e fisiopatológicos encontrados nos modelos animais de esquizofrenia induzidos por antagonistas de receptores NMDA podem ser revertidos por antipsicóticos. Contudo, estudos adicionais são necessários para a caracterização desse modelo animal da doença.¹²

Modelo animal induzido por acetato de metilazoximetanol

O acetato de metilazoximetanol (MAM) é um agente alquilante de DNA de ação curta que afeta áreas específicas do cérebro de filhotes de roedores quando administrado na fase embrionária, já que causa muitas alterações neuropatológicas (síntese reduzida de DNA) e comportamentais compatíveis com a esquizofrenia. Esse modelo consiste em uma administração de MAM no 17º dia gestacional da rata. As alterações encontradas incluem mudanças de comportamento nos animais que mimetizam as alterações encontradas em pacientes com esquizofrenia. O MAM é muito seletivo, afetando a for-

mação de células do sistema nervoso central dos filhotes. Embora seja ainda pouco conhecido, estudos mostram que esse modelo afeta a neurotransmissão glutamatérgica do hipocampo, mais especificamente por modificações na subunidade de expressão ou fosforilação do receptor AMPA.¹³

Modelo animal induzido por anfetamina

A anfetamina é um fármaco psicoestimulante que induz aumento de dopamina na fenda sináptica por diferentes mecanismos. Sabe-se que a alteração do sistema dopaminérgico pode induzir hiperfunção do sistema dopaminérgico mesolímbico, sendo esta a primeira – e, portanto, mais antiga – teoria da esquizofrenia. Dessa forma, o primeiro modelo animal de esquizofrenia foi baseado nessa teoria com a administração de anfetamina. Esse fármaco induz um quadro psicótico tipo-esquizofrenia em humanos, descrito primeiramente em 1950, que envolve alucinações auditivas e delírios persecutórios que mimetizam os sintomas positivos do transtorno. A administração crônica de anfetamina a roedores induz hiperatividade, e esse efeito é mais robusto em relação à administração de uma dose aguda. O pré-tratamento dos animais com haloperidol ou clozapina previne esse efeito. Contudo, esse modelo animal não induz prejuízo na interação social, e sim na cognição. Portanto, a administração de anfetamina induz sintomas positivos e cognitivos, mas não negativos tipo-esquizofrenia, mostrando falha em mimetizar a maioria dos sinais do transtorno em roedores.¹⁴

Modelos genéticos

Evidências mostram que a esquizofrenia é uma doença genética com mais de uma mutação, o que a caracteriza como

um transtorno heterogêneo. Vários genes já foram estudados na tentativa de associá-los à esquizofrenia. Alguns deles vêm sendo estudados: DISC-1 (do inglês: *disrupted-in-schizophrenia*), NRG1 (neurorregulina-1), o receptor de neuroregulina-1 (ErbB4), disbindina e relina. Todos estão envolvidos com plasticidade neuronal, função dopaminérgica ou glutamatérgica e sinaptogênese. As maiores vantagens desses modelos são a dificuldade de manipulação genética e o custo. Consequentemente, ainda não são modelos bem consolidados. Entre os modelos animais genéticos, destacamos aqueles relacionados à manipulação gênica do DISC-1.

De acordo com estudos populacionais, tem-se associado o gene DISC-1, descoberto na Escócia, a uma maior suscetibilidade de desenvolver esquizofrenia e depressão na fase adulta. Modelos animais genéticos de DISC-1 relacionam esse gene às disfunções cerebrais encontradas e que são relevantes para o transtorno. Esse modelo vem sendo utilizado com o objetivo de associar efeitos do meio e, dessa forma, avaliar agentes genéticos *versus* ambientais. Várias alterações patológicas e comportamentais são encontradas em camundongos transgênicos para DISC-1. Algumas alterações incluem alargamento dos ventrículos laterais e redução do volume cerebral e da espessura cortical. Outras alterações, nem sempre encontradas, incluem imunorreatividade a parvalbumina no córtex pré-frontal medial e no hipocampo, duas estruturas relacionadas com a disfunção cognitiva associada à psicose. Além disso, podem ocorrer alterações na densidade e na estrutura hipocampal relacionadas ao prejuízo cognitivo observado em pacientes com esquizofrenia. Esse modelo animal mostra déficit no teste do pré-pulso inibitório, o qual pode ser revertido pelo haloperidol e pela clozapina.¹⁵

MODELOS DE ALTERAÇÃO NO NEURODESENVOLVIMENTO

Nas últimas décadas, o estudo do desenvolvimento do sistema nervoso central está sendo fundamental para o entendimento da fisiopatologia da esquizofrenia. A hipótese da esquizofrenia relaciona a alteração no neurodesenvolvimento aponta mudanças neuroanatômicas, bem como na arquitetura celular no cérebro dos pacientes, e tais alterações parecem não se manifestar até a adolescência e o início da fase adulta. Fatores ambientais e epigenéticos parecem ter uma ligação direta com o neurodesenvolvimento; assim, quanto mais cedo o insulto (como exposição viral materna ou complicações obstétricas), maior o risco de desenvolver as disfunções neurais.

Modelo de estresse pré-natal

Modelos de estresse já são muito utilizados na pesquisa básica para a indução de transtornos depressivos. Recentemente, estudos têm mostrado que o estresse precoce, como o estresse pré-natal, parece aumentar o risco para o desenvolvimento de autismo e esquizofrenia na prole quando na fase adulta.

O estresse variado consiste em expor as fêmeas grávidas, no 9º dia, a fatores estressores (como contenção, exposição ao frio, choque nas patas, luz durante a noite, suspensão da cauda, privação de água e comida e nado forçado) durante sete dias. Nesse modelo, Holloway e colaboradores¹⁶ mostraram que fatores estressores ambientais durante a gestação podem causar efeitos intensos em sistemas de neurotransmissores da prole na fase adulta. Alterações como diminuição no tamanho do hipocampo, aumento da expressão de 5-HT_{2A} e diminuição da expressão de mGlu2 no córtex pré-frontal são encontradas em roedores subme-

tidos ao modelo de estresse. Essas duas áreas límbicas são extremamente importantes, já que estão envolvidas na percepção, na cognição e no humor, e as alterações nessas duas estruturas observadas em animais submetidos a estresse corroboram achados encontrados em pacientes com esquizofrenia.¹⁶

Esse tipo de variação de estresse parece alterar o eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal (HHS) aumentando os níveis de glicocorticoides que desencadeiam estados depressivos e de ansiedade. Essas alterações durante o desenvolvimento fetal levam a distúrbios de estruturas cerebrais e podem causar mudanças comportamentais, como a redução de interação social.¹⁷ Outras mudanças comportamentais já foram relatadas, tais como distúrbios na memória espacial, no reconhecimento de objetos e na inibição por pré-pulso. O impacto do estresse precoce pode induzir alterações epigenéticas em longo prazo e ser transmitido pelas gerações, aumentando, assim, o risco para o desenvolvimento da esquizofrenia.

Modelo induzido por infecção materna

Infecções maternas durante o período gestacional vêm sendo estudadas a fim de esclarecer sua relação com o potencial risco de desenvolvimento de esquizofrenia na prole. A interleucina-1, a interleucina-6 e o fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α) são citocinas importantes no desenvolvimento cerebral, com funções na apoptose, na diferenciação e na morfologia dos neurônios. Um possível mecanismo seria a ativação do sistema imune e a liberação excessiva de citocinas inflamatórias durante o segundo trimestre gestacional, as quais atravessariam a barreira placentária, impactando no desenvolvimento normal do cérebro do feto.

Além disso, sabe-se que durante a ativação imunológica ocorre redução do fluxo sanguíneo na placenta, o que pode acarretar diminuição do aporte de oxigênio para o feto e, consequentemente, disfunções cerebrais.

Os modelos animais induzidos por infecção materna têm como objetivo ativar o sistema imune da mãe por diferentes tipos de agentes infecciosos. Os mais descritos na literatura são o modelo com lipopolissacarídeo (LPS – uma endotoxina bacteriana) e a ativação por vírus *influenza* e por agentes que mimetizam infecção viral, como a Poly I:C.

A indução por LPS causa alterações comportamentais e neuroquímicas condizentes com sintomas encontrados na esquizofrenia. Os achados comportamentais incluem redução na interação social e inibição por pré-pulso. Além do aumento das citocinas, o LPS também parece ser responsável pelo aumento de dopamina no *nucleus accumbens*, área que aparece alterada em pacientes com esquizofrenia. Essas mudanças comportamentais podem ser melhoradas com tratamento com antipsicóticos típicos, como o haloperidol.¹⁸

A indução pelo vírus *influenza* leva a alterações parecidas com as do LPS, com aumento do volume ventricular, déficits na memória de trabalho e redução de comportamento social e exploratório na prole. Além disso, Short e colaboradores¹⁹ mostraram disfunções no desenvolvimento neural em macacos *Rhesus*, tais como diminuição permanente da massa cinzenta no córtex e da massa branca no córtex parietal. No hipocampo, o vírus *influenza* causa redução drástica na expressão da proteína relina – importante em processos de migração neuronal, plasticidade sináptica e manutenção do potencial de longa duração, achado similar ao observado em tecidos *post-mortem* de pacientes com esquizofrenia.²⁰

Recentemente, o ácido poliribonucleotídico (Poly I:C) vem sendo utilizado para a ativação do sistema imune como modelo animal de esquizofrenia. É um agente viral sintético que interage com receptores *toll-like* 3 e induz uma forte resposta inflamatória. Nos modelos animais, a Poly I:C é utilizada tanto na fase gestacional (16º dia de gestação) quanto na fase pós-natal (4º dia de vida) dos animais. Essa administração eleva as citocinas no tecido cerebral do feto, acarretando distúrbios neuroquímicos e de comportamento. Uma vantagem de se usar a Poly I:C é que a resposta imune gerada não é específica e, portanto, não estimula anticorpos antivirais. Um estudo de Bauman e colaboradores²¹ mostrou que a administração de Poly I:C na gestação de macacos *Rhesus* alterou o comportamento, a comunicação e a sociabilidade da prole.²² Além disso, Giuvuli e colaboradores observaram diminuição na produção de ATP na mitocôndria de leucócitos de camundongos expostos a infecção maternal com Poly I:C.

Modelo induzido por desnutrição materna

A desnutrição materna vem sendo alvo de estudos desde a década de 1950. Dados de Pasamanick e colaboradores²³ mostram que ela predispõe a prole ao desenvolvimento de doenças psiquiátricas, em especial a esquizofrenia. Desde então, estudos com animais têm mostrado que a desnutrição da mãe acarreta alterações comportamentais e neuroquímicas condizentes com os achados em pacientes com o transtorno. A deficiência de proteínas, folato, vitamina D, ácidos graxos essenciais, retinoides e ferro durante a gestação parece ser responsável pelas anorma-

lidades cerebrais. Os modelos com deficiência proteica e de vitamina D são os mais utilizados.

O modelo de deficiência proteica consiste em uma dieta com baixos níveis de proteína (caseína 6%) na ração dos animais. O nível adequado de caseína deve ficar em 25%. Mais especificamente, a falta de proteína causa redução do potencial de longa duração (LTP), diminuição no tamanho do hipocampo, disfunções de neurotransmissores (dopamina e serotonina) e bem como alterações de memória.²⁴

A hipótese do modelo de deficiência de vitamina D está relacionada ao fato de essa vitamina ser importante para o desenvolvimento cerebral normal do feto e de que sua deficiência pode causar danos a esse tecido. Outro fato importante é que evidências epidemiológicas mostram que existe uma incidência de pacientes com esquizofrenia que nascem no inverno, e isso pode estar associado à baixa incidência de luz, o que favorece a diminuição nos níveis de vitamina D. Apesar de existirem dados contraditórios na literatura, a deficiência pré-natal dessa vitamina está associada a disfunções comportamentais e neuroquímicas, como diminuição nos níveis de neurotrofinas, alterações no córtex pré-frontal e no hipocampo, bem como à expressão de proteínas envolvidas com o estresse oxidativo, a neuroplasticidade e a neurotransmissão. Além disso, animais expostos a deficiência pré-natal de vitamina D apresentam mais sensibilidade a antagonistas do receptor NMDA e de receptores dopaminérgicos.²⁵

Privação materna

Já é bastante descrita na literatura uma forte relação entre a privação materna e

a depressão. Mais recentemente, essa relação também tem sido observada com a esquizofrenia. Os protocolos de privação materna descritos consistem em retirar a mãe da proximidade dos filhotes por algumas horas por dia nos primeiros dias de vida ou tirar a mãe durante 24 horas no 9º dia de vida dos animais. Em ambos os casos, os danos são observados na prole na fase adulta.

A separação mostra efeitos sobre o eixo HHS que causam aumento nos níveis de serotonina no córtex pré-frontal, no estriado e no mesencéfalo. A separação altera também a cognição nos animais, mas não afeta a inibição por pré-pulso. Além disso, a privação materna aumenta a impulsividade, diminui a resistência a estímulos estressores e provoca comportamentos tipo depressivos.²⁶

MODELO ANIMAL DE ESQUIZOFRENIA INDUZIDO POR LESÃO

O modelo animal de esquizofrenia induzido por lesão do hipocampo ventral mimetiza os sintomas positivos, negativos e cognitivos da doença. Ele foi descrito primeiramente por Lipska, Weinberger e colaboradores, em 1990, com o intuito de capturar aspectos importantes do transtorno que os modelos farmacológicos não apresentam.²⁷

Essa manipulação não reproduz alterações hipocampais características da esquizofrenia, uma vez que pessoas com a doença não apresentam lesão hipocampal. Porém, o dano do hipocampo em um período crítico do desenvolvimento pode levar a alterações em longo prazo na conectividade sináptica e na função dos circuitos neurais do córtex pré-frontal.

A indução desse modelo animal envolve a aplicação de uma excitotoxina na região ventral do hipocampo entre o 7º e

o 8º dia pós-natal. Esses animais apresentam, na fase pré-adolescente, déficit na interação social, comportamento agressivo e déficit no comportamento de autolimpeza. Na adolescência, apresentam dano na memória de trabalho e na memória e aprendizado espacial. Além disso, da fase pós-puberdade à fase adulto-jovem, esses animais apresentam déficit no pré-pulso inibitório e no gatilho sensorio-motor, aumento na sensibilidade a antagonistas de receptores NMDA, hiper-responsividade ao estresse e hiperatividade induzida por anfetamina. As alterações comportamentais após a lesão hipocampal são revertidas com a administração de antipsicóticos.²⁸

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Existem muitos modelos animais de esquizofrenia, porém, ainda não temos nenhum ideal. Independentemente da espécie experimental (camundongos, ratos ou macacos), nenhum modelo pode refletir o quadro psiquiátrico completo da doença, como as mudanças cognitivas, perceptivas, emocionais, bioquímicas e moleculares observadas nos pacientes. Apesar das imperfeições dos modelos animais de esquizofrenia, eles são extremamente importantes para a busca de novos modelos com maior validade e que, portanto, mimetizam com maior fidelidade os sintomas positivos, negativos e cognitivos em pacientes com esse transtorno psiquiátrico.

Os modelos animais de esquizofrenia apresentam diferenças entre si principalmente em relação à indução de comportamentos que mimetizam os sintomas positivos e negativos tipo-esquizofrenia; no entanto, são ferramentas essenciais para a elucidação da fisiopatologia da doença, bem como para a busca de novos

alvos terapêuticos eficazes e com menos efeitos colaterais.

REFERÊNCIAS

1. Meyer U, Feldon J. Epidemiology-driven neurodevelopmental animal models of schizophrenia. *Prog Neurobiol.* 2010;90(3):285-326.
2. Neill JC, Barnes S, Cook S, Grayson B, Idris NF, McLean SL, et al. Animal models of cognitive dysfunction and negative symptoms of schizophrenia: focus on NMDA receptor antagonism. *Pharmacol Ther.* 2010;128(3):419-32.
3. Yee BK1, Singer P. A conceptual and practical guide to the behavioural evaluation of animal models of the symptomatology and therapy of schizophrenia. *Cell Tissue Res.* 2013;354(1):221-46.
4. Tordjman S, Drapier D, Bonnot O, Graignic R, Fortes S, Cohen D, et al. Animal models relevant to schizophrenia and autism: validity and limitations. *Behav Genet.* 2007;37(1):61-78.
5. Egerton A, Stone JM. The glutamate hypothesis of schizophrenia: neuroimaging and drug development. *Curr Pharm Biotechnol.* 2012;13(8):1500-12.
6. Javitt DC, Zukin SR. Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 1991;148(10):1301-308.
7. Javitt DC1, Zukin SR, Herescolevy U, Umbrecht D. Has an angel shown the way? Etiological and therapeutic implications of the PCP/NMDA model of schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2012;38(5):958-66.
8. Bondi C, Matthews M, Moghaddam B. Glutamatergic animal models of schizophrenia. *Curr Pharm Des.* 2012;18(12):1593-604.
9. Javitt DC. Glutamatergic theories of schizophrenia. *Isr J Psychiatry Relat Sci.* 2010;47(1):4-16.
10. Adell A, Jiménez-Sánchez L, López-Gil X, Romón T. Is the acute NMDA receptor hypofunction a valid model of schizophrenia? *Schizophr Bull.* 2012;38(1):9-14.
11. Jodo E. The role of the hippocampo-prefrontal cortex system in phencyclidine-induced psychosis: a model for schizophrenia. *J Physiol Paris.* 2013;107(6):434-40.
12. Large CH. Do NMDA receptor antagonist models of schizophrenia predict the clinical efficacy of antipsychotic drugs? *J Psychopharmacol.* 2007;21(3):283-301.
13. Lodge DJ1, Grace AA. Gestational methylazoxymethanol acetate administration: a developmental disruption model of schizophrenia. *Behav Brain Res.* 2009;204(2):306-12.
14. Jones CA1, Watson DJ, Fone KC. Animal models of schizophrenia. *Br J Pharmacol.* 2011;164(4):1162-94.
15. Cash-Padgett T1, Jaaro-Peled H. DISC1 mouse models as a tool to decipher gene-environment interactions in psychiatric disorders. *Front Behav Neurosci.* 2013;7:113.
16. Holloway T, Moreno JL, Umali A, Rayannavar R, Hodes GE, Russo SJ, et al. Prenatal stress induces schizophrenia-like alterations of 5-HT2A and mGlu2 receptors in the adult offspring: Role of maternal immune system. *J Neurosci.* 2013; 33(3):1088-98.
17. Geyer MA, Krebs-Thomson K, Braff DL, Swerdlow NR. Pharmacological studies of prepulse inhibition models of sensorimotor gating deficits in schizophrenia: a decade in review. *Psychopharmacology* 2001;156(2-3):117-54.
18. Romero E, Guaza C, Castellano B, Borrell J. Ontogeny of sensorimotor gating and immune impairment induced by prenatal immune challenge in rats: implications for the etiopathology of schizophrenia. *Mol Psychiatry.* 2008;15(4):372-83.
19. Short SJ, Lubach GR, Karasin AI, Olsen CW, Styner M, Knickmeyer RC, et al. Maternal influenza infection during pregnancy impacts postnatal brain development in the rhesus monkey. *Biological Psychiatry.* 2010; 67(10):965-73.
20. Guidotti A, Auta J, Davis JM, Di-Giorgi-Gerevini V, Dwivedi Y, Grayson DR, et al. Decrease in reelin and glutamic acid decarboxylase67 (GAD67) expression in schizophrenia and bipolar disorder: a postmortem brain study. *Arch Gen Psychiatry.* 2000;57(11):1061-9.
21. Bauman MD, Iosif AM, Smith SEP, Bregere C, Amaral DG, Patterson PH. Activation of the Maternal Immune System During Pregnancy Alters Behavioral Development of Rhesus Monkey Offspring. *Biol Psychiatry.* 2014;75(4):332-41.
22. Giulivi C, Napoli E, Schwartz J, Careaga M, Ashwood P. Gestational Exposure to a Viral Mimetic Poly(I:C) Results in Long- Lasting Changes in Mitochondrial Function by Leucocytes in the Adult Offspring. *Mediators of Inflammation.* 2013;2013:609602.
23. Pasamanick B, Rogers ME, Lilienfeld AM. Pregnancy experience and the development of behavior disorder in children. *Am J Psychiatry.* 1956;112(8):613-8.
24. Tonkiss J, Almeida SS, Galler JR. Prenatally mal-nourished female but not male rats show increased sensitivity to MK-801 in a differential reinforcement of low rates task. *Behav Pharmacol.* 1998;9(1):49-60.

25. Powell SB. Models of Neurodevelopmental Abnormalities in Schizophrenia *Curr Top Behav-Neurosci*. 2010;4:435–81.
26. Marco EM, Adriani W, Llorente R, Laviola G, Viveros MP. Detrimental psychophysiological effects of early maternal deprivation in adolescent and adult rodents: altered responses to cannabinoid exposure. *Neurosci Biobehav Rev*. 2009;33(4):498–507.
27. Lipska BK, Jaskiw GE, Weinberger DR. Postpubertal emergence of hyperresponsiveness to stress and to amphetamine after neonatal excitotoxic hippocampal damage: a potential animal model of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 1993;9(1):67-75.
28. Tseng KY1, Chambers RA, Lipska BK. The neonatal ventral hippocampal lesion as a heuristic neurodevelopmental model of schizophrenia. *Behav Brain Res*. 2009;204(2):295-305.

INTRODUÇÃO

A esquizofrenia é provavelmente a doença mais estudada em psiquiatria, sendo analisada sob as mais variadas perspectivas e abordagens. Apesar do grande número de publicações científicas e de importantes avanços alcançados, esse transtorno continua desafiando e fascinando pesquisadores e clínicos. Entre os pontos mais bem estabelecidos na compreensão dessa doença está a comprovação da participação genética em sua etiopatogenia. Este capítulo tem como objetivo apresentar e discutir os métodos utilizados e os principais resultados obtidos nas investigações genéticas em esquizofrenia.

INVESTIGAÇÕES GENÉTICAS – CONSIDERAÇÕES INICIAIS

Quando se pretende investigar o componente genético de transtornos psiquiátricos, uma das dificuldades centrais é a caracterização precisa do fenótipo. Dá-se o nome de fenótipo àquelas características observáveis em um indivíduo que se pretende relacionar a uma determinada constituição genética. Nos estudos genéticos de manifestações comportamentais, emocionais e/ou mentais, a delimitação

precisa do traço que se almeja estudar não é uma tarefa fácil, especialmente para os transtornos psiquiátricos e em particular para a esquizofrenia, pois as classificações psiquiátricas baseiam-se em síndromes clínicas de validade incerta e confiabilidade variável. Portanto, pode-se inferir que diferenças na conceituação da esquizofrenia podem ser fonte de divergências significativas nos resultados de investigações genéticas.

Em estudos com familiares de pacientes com esquizofrenia, observou-se alta prevalência de outros transtornos psiquiátricos como outros transtornos psicóticos (com ou sem sintomas afetivos) e transtornos da personalidade (p. ex., esquizotipia). Criou-se, então, o termo “doenças do espectro da esquizofrenia”, por se acreditar que essas patologias estariam relacionadas com o componente genético da esquizofrenia, sendo formas variadas de um mesmo transtorno. Em outras palavras, o conceito de espectro refere-se a transtornos psiquiátricos que compartilham alguns sintomas semelhantes ou que são causados pelos mesmos mecanismos subjacentes (de forma semelhante aos clássicos termos de penetração e expressão gênica).

Outro conceito que surgiu também a partir de estudos genéticos foi a ideia

de “contínuo”. Algumas investigações de um determinado gene-candidato (ou região cromossômica) em pacientes com esquizofrenia e outros estudos investigando essa mesma região cromossômica, mas em diferentes fenótipos psiquiátricos (p. ex., autismo ou transtorno bipolar), obtiveram resultados positivos tanto para esquizofrenia como para esses outros fenótipos psiquiátricos. Formulou-se, então, o conceito de transtornos que compartilham parte do mesmo substrato etiológico, denominados transtornos de um mesmo contínuo.¹

Mais recentemente, outra hipótese desenvolvida foi o conceito de endofenótipo, também chamado de fenótipo intermediário, marcador de vulnerabilidade ou traços subclínicos. Endofenótipo seria uma condição fisiológica objetivamente mensurável, de suposta maior influência determinística biológica. Por exemplo, uma maior sensibilidade biopsicológica às agressões ambientais pode se constituir em um endofenótipo. A condição em si não é patológica, mas fornece condições de base para o favorecimento da eclosão da psicopatologia. Em outras palavras, é um marcador biológico, herdável e associado à doença na população em geral. Em famílias de afetados, parentes não afetados podem apresentar a mesma variação endofenotípica que o familiar afetado. Endofenótipos associados à esquizofrenia têm sido, entre outras, medidas de processamento sensorial (habilidade de inibir a reação a um estímulo repentino), medidas neuropsicológicas (declínio na memória de trabalho) ou de características físicas (diminuição de dermatoglifos em região palmar).

Essas considerações gerais exemplificam a complexidade progressiva, tanto conceitual quanto técnica (que será apresentado abaixo), dos estudos genéticos. Em seguida, são apresentadas as principais estratégias utilizadas para a averiguação de um componente genético em

esquizofrenia. Em termos didáticos, podem-se subdividir essas abordagens em dois grandes grupos: estratégias genético-epidemiológicas e de genética molecular.

ESTUDOS GENÉTICO-EPIDEMIOLÓGICOS

Utilizando-se métodos genético-epidemiológicos clássicos, procura-se, por meio de investigações populacionais, demonstrar a existência de um componente genético na etiopatogenia da esquizofrenia, bem como avaliar o tipo de herança presente.

Estudos em famílias

Para iniciar-se a investigação da existência de um componente genético ou hereditário de uma doença qualquer, deve-se demonstrar primeiramente seu grau de familiaridade. Essas investigações utilizam um desenho epidemiológico do tipo caso-controle. Assim, verifica-se, de um lado, a frequência ou a prevalência da esquizofrenia em familiares de pacientes com a doença e, de outro, a frequência desse mesmo transtorno em familiares de indivíduos saudáveis, representativos da população em geral.

O primeiro estudo epidemiológico em famílias realizado para verificar a hipótese de a esquizofrenia ter um componente genético que contribua para seu desenvolvimento foi conduzido por Ernst Rüdin, em 1916, na Alemanha. A partir de então, vários outros trabalhos se seguiram, confirmando a agregação familiar no transtorno. Esses primeiros estudos, no entanto, apresentavam alguns problemas metodológicos. No início da década de 1980, novas investigações começaram a utilizar critérios diagnósticos operacionais, abordagem cega para os indivíduos entrevistados

e presença de grupo-controle. A despeito dessas inovações metodológicas, os resultados desses últimos estudos são muito semelhantes aos dos primeiros.

Irving Gottesman,² a partir de uma revisão extensa sobre o tema, selecionou os 40 estudos de família publicados na Europa e realizados entre os anos de 1920 e 1987 e calculou o risco médio de desenvolver esquizofrenia por parentes de pacientes com o transtorno. Os resultados encontram-se resumidos na Tabela 6.1. Em 1997, Kendler e Gardner³ realizaram uma metanálise em três dos maiores estudos publicados em famílias de probandos de pacientes com esquizofrenia: o estudo dinamarquês, o Iowa-500 e o Roscommon. Os autores concluíram que havia uma forte agregação de esquizofrenia em famílias, confirmando os resultados dos trabalhos anteriores.

Apesar de a demonstração do caráter familiar ser necessária, não é suficiente para a comprovação do componen-

te genético no desenvolvimento de determinado quadro clínico, já que algumas doenças com maior agregação entre os membros de uma mesma família ocorrem devido predominantemente a fatores ambientais/culturais, como verminose e cárie dentária.

Estudos em gêmeos

Esse tipo de estudo parte da premissa de que gêmeos monozigóticos (MZs) e dizigóticos (DZs) sofrem influência ambiental muito semelhante. Entretanto, os gêmeos MZs são geneticamente muito parecidos (para efeitos práticos, são 100% idênticos), enquanto os gêmeos DZs apresentam por volta de 50% do componente genético em comum.

Tendo em vista que a expectativa para a ocorrência de esquizofrenia ao longo da vida é ao redor de 1% na população em geral, e sendo a prevalência de gêmeos em populações europeias e norte-americanas por volta de 2%, pode-se avaliar a dificuldade da realização desse tipo de estudo. Assim, apenas 2 em 10 mil pessoas (1% x 2%) serão, ao mesmo tempo, portadoras de esquizofrenia e gêmeas, e não mais que 1 em 15 mil será um gêmeo (MZ) e apresentará o transtorno. Desse modo, o desenvolvimento desse tipo de estratégia investigativa deveu-se à organização de bons serviços de registro nacionais existentes particularmente em países escandinavos, no Reino Unido e nos Estados Unidos.

Embora as estimativas dos vários estudos variem (p. ex., de acordo com o critério diagnóstico utilizado), a taxa de concordância para esquizofrenia em gêmeos MZs encontra-se ao redor de 45%, e para gêmeos DZs é da ordem de 12% (Tab. 6.2). Esses estudos contribuem para evidenciar a existência do componente genético da esquizofrenia (o risco de um indivíduo manifestar esquizofrenia quando o

Tabela 6.1

Estudos em famílias. Risco de desenvolver esquizofrenia em diferentes parentes de probandos com o transtorno. (Compilação dos resultados de 40 estudos em famílias com probandos com esquizofrenia.)

Parentesco	Risco de desenvolver esquizofrenia
Filho/Filha	13%
Irmão/Irmã	9%
Pai/Mãe	6%
Neto/Neta	5%
Sobrinho/Sobrinha	4%
Tio/Tia	2%
Primo/Prima	2%
População em geral	1%

Fonte: Com base em Gottesman.²

seu irmão gêmeo já apresenta o transtorno é mais de três vezes maior para um gêmeo MZ do que para um DZ). Entretanto, nota-se também a participação do componente ambiental na etiopatogenia do transtorno, pois, para doenças com caráter estritamente genético, a concordância esperada para gêmeos MZs seria próxima de 100%, uma vez que a carga genética é praticamente idêntica em ambos os irmãos.

Estudos em adotivos

O terceiro e último tipo de estudo genético-epidemiológico é a investigação de crianças criadas por pessoas não geneticamente relacionadas. O estudo em adotivos tem como objetivo principal separar os efeitos genéticos dos ambientais, isto é, o indivíduo adotado recebe seus genes de uma família, mas sua experiência de vida ocorre como membro de outra. Esses trabalhos têm basicamente dois desenhos principais:

1. no primeiro, investiga-se a frequência do transtorno entre os pais biológicos, comparando-a com aquela encontra-

da nos pais de crianças adotadas e que quando adultos desenvolveram esquizofrenia;

2. no segundo, identificam-se os filhos de pais com esquizofrenia (nesse caso geralmente é a mãe a afetada) e que foram adotados ao nascer.

Cerca de 30 anos após a adoção realizam-se, então, as avaliações psiquiátricas desses filhos já adultos. Uma variante desse tipo de estudo seria incluir um grupo-controle, a fim de comparar a frequência de esquizofrenia em filhos de pais saudáveis que também foram adotados logo após o nascimento.

O primeiro estudo genético em filhos adotivos com esquizofrenia foi conduzido em 1966, por Heston. Apesar de não ter utilizado critérios diagnósticos operacionais, seus achados mostraram que filhos adotivos de mães biológicas com esquizofrenia apresentavam um risco muito maior para o desenvolvimento do transtorno do que filhos adotivos de mães biológicas sem a doença (de 47 filhos adotivos, 5 vieram a apresentar esquizofrenia como suas mães biológicas, em comparação a nenhum dos 50 adotivos filhos de mães saudáveis).

Tabela 6.2

Estudos em gêmeos. Taxa de concordância para esquizofrenia em gêmeos monozigóticos (MZs) e dizigóticos (DZs) – principais estudos

País	Ano	MZs % (n)	DZs % (n)
Finlândia ^{4,5}	1963/1971	35% (17)	13% (20)
Noruega ⁶	1967	45% (55)	15% (90)
Dinamarca ⁷	1973	56% (21)	27% (41)
Reino Unido ^{8,9}	1972/1982	58% (22)	15% (33)
Estados Unidos ^{10,11}	1969/1983	31% (164)	6% (277)
Noruega ¹²	1991	48% (31)	4% (28)
Reino Unido ¹³	1999	42% (50)	1,7% (58)

Usando um desenho similar ao do estudo conduzido por Heston, outros autores confirmaram o risco aumentado para o desenvolvimento de esquizofrenia nos filhos adotivos de pais com a doença. Esses estudos, podendo variar com o tipo de diagnóstico utilizado, apontam para um aumento de 3 a 10 vezes no risco de filhos adotivos de pais com esquizofrenia desenvolverem a doença.

Portanto, os resultados dos estudos genético-epidemiológicos clássicos utilizando as abordagens de agregação familiar, concordância entre gêmeos idênticos e fraternos e em adotivos confirmam a hipótese da existência de um componente genético para a esquizofrenia.

Estimativa do componente genético

Por meio dos diferentes tipos de estudos genético-epidemiológicos mencionados, pode-se calcular a magnitude do componente genético para desenvolver esquizofrenia, ou, em outras palavras, calcular sua herdabilidade.

Os cálculos para essa estimativa podem ser bastante complexos, envolvendo grau de parentesco, idade, fatores ambientais compartilhados e não compartilhados, etc. De forma simples, podemos estimar a herdabilidade (representada por “ h^2 ”) levando em consideração apenas os resultados de estudos em gêmeos, mediante a seguinte fórmula: $h^2 = 2[r(MZ) - r(DZ)]$, ou seja, duas vezes a diferença entre a correlação entre gêmeos MZs e DZs (fórmula de Falconer).

Apesar dos diferentes relatos sobre a herdabilidade para esquizofrenia, pode-se dizer que a grande maioria deles aponta para a faixa de 0,7 a 0,8. Em outras palavras, o componente genético para desenvolver o transtorno contribui entre 70 e 80% do total de fatores necessários para o aparecimento da doença.

Modelos de herança ou padrões de transmissão gênica

Uma vez constatada a existência de um componente genético como fator de risco para o desenvolvimento da esquizofrenia, a próxima etapa seria compreender o modo como se dá essa transmissão genética entre os membros de uma mesma família.

Os principais modelos de transmissão genética clássica propostos são:

- a) **locus principal único:** pressupõe a existência de um único par de alelos responsável por todo o componente genético do transtorno e que, associado a fatores ambientais, determinaria ou não seu aparecimento;
- b) **modelo oligogênico:** propõe que um pequeno número de genes de efeito moderado atue em conjunto para determinar a suscetibilidade ao transtorno;
- c) **modelo poligênico:** um grande número de genes com efeitos de pequena magnitude associados a fatores ambientais diversos interagem entre si, contribuindo para o desenvolvimento do transtorno;
- d) **modelo misto:** neste modelo, tanto um gene principal como genes de menor efeito exerceriam sua função na etiologia do transtorno. Haveria um gene principal operando com um gradiente de influências poligênicas menores.

Para o cálculo do modelo de transmissão genética, há métodos específicos, chamados de “análises de segregação”. Entretanto, *a priori*, pode-se excluir a hipótese de um locus principal único (também chamado de gene maior, ou mendeliano) como responsável pela esquizofrenia, pois trata-se de um transtorno muito prevalente na população em geral (1%).

Outros pontos a serem considerados para a identificação do tipo de mo-

delo que se opera na transmissão do componente genético para esquizofrenia são aqueles resultados observados nos estudos genético-epidemiológicos:

- a) a taxa de concordância entre gêmeos MZs por volta de quase 50%;
- b) o risco para os parentes aumenta ou diminui exponencialmente de acordo com o grau de parentesco;
- c) o risco dos descendentes diretos dos dois pais afetados é de cerca de 50%;
- d) a maioria dos pacientes com esquizofrenia tem pais não afetados;
- e) parentes de pacientes com esquizofrenia têm risco aumentado para outros transtornos relacionados (espectro da esquizofrenia);
- f) o risco para um indivíduo desenvolver esquizofrenia costuma aumentar com a gravidade do quadro em seus parentes, bem como com o maior número de parentes afetados.

Os resultados das análises de segregação apontam o modelo poligênico como o que mais atende às características de transmissão observadas nesse transtorno, no qual vários genes de pequeno efeito atuam em conjunto, desencadeando a expressão de determinada característica ou sintomatologia. Dessa forma, modelos quantitativos ou multifatoriais de herança foram elaborados pressupondo a existência de um traço latente referido como “tendência”. Assim, todos os fatores genéticos e ambientais que influenciariam o desenvolvimento da esquizofrenia atuam por meio de interações, e a tal “tendência”, em conjunto com outros fatores não genéticos, desencadearia a enfermidade após ultrapassar determinado limiar. Em outras palavras, o padrão de herança da esquizofrenia é do tipo doença complexa (de forma semelhante a outras patologias, como hipertensão arterial sistêmica ou diabetes melito), no qual ocorre a participação de vários ge-

nes (modelo poligênico) interagindo com o componente ambiental (que também é complexo).¹⁴

Por fim, uma observação, surgida inicialmente nos estudos em famílias, indica que o homem com diagnóstico de esquizofrenia tem cerca de 20 a 30% da fertilidade (capacidade de gerar filhos) de um homem da população em geral. Isso não seria devido a um problema orgânico ou biológico, mas, muito provavelmente, à preocupação com outros pensamentos (as ideias delirantes devem ser as mais importantes na vida do paciente). Com base nesses resultados, surge uma pergunta: sendo a fertilidade mais baixa em pacientes com esquizofrenia, como esse transtorno apresenta prevalência de cerca de 1% na população em geral ao redor do mundo? Entre possíveis explicações, uma das mais prováveis seria a de mutações novas e frequentes, ou seja, a transmissão intergeracional seria baixa e pouco relevante comparada aos mecanismos envolvidos em novas mutações.¹⁵

ESTUDOS MOLECULARES

A identificação de genes envolvidos no aparecimento da esquizofrenia fornecerá importantes subsídios para uma compreensão mais abrangente acerca dos fatores de risco para o desencadeamento desse transtorno, desde melhores validação e delimitação dos atuais construtos diagnósticos, com a identificação de marcadores biológicos específicos, até um conhecimento mais aprofundado dos processos fisiopatológicos, incluindo a elaboração de agentes terapêuticos mais específicos e eficazes.

Antes de serem apresentados os principais resultados dos estudos de genética molecular em esquizofrenia, alguns conceitos e informações básicas sobre esse tipo de pesquisa serão revisados a seguir.

A sequência de nucleotídeos (adenina, timina, guanina e citosina) do DNA de dois indivíduos escolhidos de modo aleatório é praticamente 99,9% idêntica, ou seja, apenas 0,1% do DNA é responsável pela diferença entre as pessoas.

Ao longo da sequência de todo o DNA humano (pouco mais de 3 bilhões de nucleotídeos), estima-se a presença de pelo menos 30 mil genes, cujas sequências determinam proteínas específicas. Há também genes que codificam RNAs, nos quais atuariam como controle de expressões de outros genes ou do cromossomo, sem que esses RNAs, no entanto, codifiquem proteínas.

Variações na sequência de DNA (os descritos 0,1%) ocorrem ao longo de todo o genoma, independentemente de ser uma região que codifica uma proteína ou não, e, como regra, têm pouco ou nenhum efeito sobre o fenótipo, enquanto algumas variações raras são responsáveis diretas por alterações no fenótipo.

As mutações gênicas são alterações na sequência do DNA, incluindo substituição de uma base nitrogenada (citosina, guanina, timina ou adenina), inserções ou deleções de bases ao longo do DNA. Podem ser produzidas por um erro na replicação do DNA ou por falha em seu reparo após uma lesão na estrutura, sem conseguir fazê-lo retornar à sequência original. Algumas mutações são espontâneas, porém outras são induzidas por agentes mutagênicos, que aumentam a frequência de mutações gênicas. Calcula-se algo em torno de 10-10/por locus/por divisão celular. As análises citogenéticas podem detectar mutações genômicas e cromossômicas, e as análises de biologia molecular detectam as mutações gênicas.

As mutações na sequência do DNA podem apresentar uma simples alteração de um nucleotídeo, conhecido como SNP, polimorfismo de nucleotídeo simples, que são comuns e ocorrem, em média, uma vez a cada 1.000 pares de base. Uma úni-

ca substituição de nucleotídeo pode alterar o código de leitura (código genético) em uma trinca de bases e, assim, substituir o aminoácido, podendo alterar a estrutura de proteína. Se essa substituição não ocorrer em regiões codificantes, ainda assim pode interferir no produto final de forma indireta, afetando, por exemplo, o nível de expressão do gene.

Grandes deleções ou inserções na estrutura do DNA são mais difíceis de serem detectadas. Aproximadamente 50% dessas mutações apresentam dois alelos, e os outros 50% são multialélicas, devido ao número variável no segmento de DNA que é repetido em uma localização específica. As mutações conhecidas como microssatélite têm de 1 a 10 bases que se repetem, enquanto os minissatélites apresentam trechos que variam de 10 a 100 bases que se repetem. Essas duas mutações são conhecidas por VNTR (do inglês: *variable number of tandem repeats*), número variável de repetições em *tandem*. E, por último, temos o CNV (do inglês: *copy number of variation*), polimorfismo no número de cópia, que são regiões de sequências maiores com pelo menos uma sequência de 1.000 de pares de bases (1kb). A Figura 6.1 mostra os principais tipos de alterações do DNA.

As mutações genômicas que alteram o número de cromossomos em uma célula são decorrentes de erros na segregação cromossômica durante a divisão celular; são as mais comuns vistas em seres humanos, com uma taxa de 1 evento para cada 25 a 50 divisões meióticas (2 a 4%). Naturalmente, algumas dessas alterações podem inviabilizar o desenvolvimento do feto, levando a um aborto espontâneo no primeiro trimestre de gestação.

As alterações cromossômicas modificam parte do cromossomo normal, levando a inversão, deleção, duplicação ou translocações de segmentos cromossômicos. Essas alterações podem ocorrer de modo espontâneo ou induzidos, por

exemplo, por determinadas drogas. As alterações cromossômicas apresentam-se na frequência de 1 evento para cada 1.700 divisões celulares.

PRINCIPAIS ANÁLISES EM GENÉTICA MOLECULAR

O campo da genética molecular, em especial os avanços tecnológicos, tem progredido de forma impressionante (talvez uma comparação poderia ser com a evolução do microcomputador). Para se ter uma ideia, o projeto genoma humano, desenvolvido para sequenciar todos os nucleotídeos de forma ordenada nos vários cromossomos (22 autossomos e os cromossomos X e Y), custou mais de 3 bilhões de dólares (sem atualizações para os valores de hoje). Desde abril de 2014, qualquer pessoa pode ter o sequenciamento de seu próprio genoma por menos

de 3 mil dólares, ou seja, um milhão de vezes mais barato!

Portanto, pode-se inferir que as técnicas laboratoriais, de manuseio de grandes quantidades de informação e análises (bioinformática) e estatística se desenvolveram também de forma exponencial. Entretanto, o desenho dos estudos em genética molecular ainda mantém o conceito básico, que é comparar variações observadas entre dois grupos (afetados e controle), podendo ser entre familiares ou entre indivíduos da população em geral. A seguir, será apresentado apenas o tipo de estudo mais utilizado até o momento.

Estudos de associação

Nesse tipo de investigação, o pesquisador levanta a hipótese de que a proteína codificada por um determinado gene está envolvida na fisiopatologia do transtor-

Variação na sequência		Variação na estrutura		
Único nucleotídeo	2 pb a 1 kb	> 1 kb	Subcromossômico	Cromossômico
• Mutação de ponto • Inserção • Deleção • SNPs	• Microsatélites • Minisatélites (VNTR) • Inserção • Deleção • Inversão	• Variação no número de cópias (CNV) • Duplicação de segmentos • Inversões, duplicações • Regiões de CNV • Microdeleções microduplicações	• Aneusomias de segmentos • Deleções cromossômicas – perdas • Inserções cromossômicas – ganhos • Translocações intracromossômicas • Anormalidade cromossômica • Heteromorfismos • Sítios frágeis	• Translocações intercromossômicas • Cromossomo em anel, isocromossomos • Marcador cromossômico • Aneuploidias • Aneusomias

Figura 6.1
Principais tipos de alterações ocorridas no DNA.
Alterações no DNA podem ocorrer desde em um único nucleotídeo (ou base nitrogenada), passando por segmentos envolvendo dezenas, milhares ou até mesmo alguns milhões de nucleotídeos. pb: pares de bases, kb: 1.000 bases (k = 1.000), SNPs: *single nucleotide polymorphisms*, VNTR: *variable number of tandem repeats*, CNV: *copy number variation*.
Fonte: Adaptado de Chung e colaboradores.²²

no e, a partir daí, verifica-se a frequência de uma determinada variação ou alteração na estrutura desse gene, levando a uma discreta alteração na proteína (gene-candidato), é significativamente maior na população de afetados do que na de não afetados. Portanto, procura-se determinar se a associação entre a condição de afetado (p. ex., esquizofrenia) e aquela variação observada (nesse caso, uma variação alélica) é maior do que sua ocorrência ao acaso na população em geral.

Esse tipo de estratégia tem a vantagem de poder detectar genes que apresentam efeitos discretos ou moderados na determinação de uma doença, o que a torna mais adequada nas enfermidades poligênicas e multifatoriais.

O que conhece hoje como *genome wide scan analysis* (GWSA), ou análise de varredura de todo o genoma, nada mais é que um estudo de associação em que se busca investigar muitas variantes gênicas (SNPs) ao mesmo tempo, em dois grandes grupos de pessoas – afetados (p. ex., com esquizofrenia) e não afetados (controles). O número de indivíduos utilizados em GWSA vem crescendo de forma muito rápida, atualmente com a participação de dezenas de milhares.

Vale lembrar que estudos de associação são utilizados para investigar não só um gene-candidato ou vários genes (como os estudos de GWSA), mas também há estudos de interações entre genes, ou envolvendo regiões cromossômicas ou mesmo mecanismos genéticos.

RESULTADOS DE ESTUDOS MOLECULARES EM ESQUIZOFRENIA

Assim como em outras doenças médicas complexas (como hipertensão arterial), a identificação de genes associados à esquizofrenia não tem sido tarefa fácil, apesar do grande avanço da genética.

Ao longo dos anos, muitos genes-candidatos têm sido relatados como associados ao transtorno, pelo menos em um subgrupo de pacientes afetados. Alguns deles são os genes que codificam para as seguintes proteínas: COMT (catecol-O-metiltransferase), DISC-1 (gene que codifica a proteína *disrupted in schizophrenia*), NRG1 (neuroregulina), RGS4 (substância reguladora da proteína G tipo 4), DAOA (ativador do ácido D-aminoxidase), ZNF804A (“ZincFingerProtein 804A”), CACNA1C & CACNB2 (canal de cálcio subunidade Alfa-1C & subunidade Beta-2).^{16,17}

O número de relatos associando determinado gene à esquizofrenia é ainda maior, chegando a mais de duas dezenas os estudos que apresentaram resultados mais relevantes. Entretanto, todos esses relatos e resultados encontram-se ainda apenas na área da investigação científica, sem apresentar utilidade clínica.

Apesar de já haver à disposição, tanto no Brasil como no exterior, testes genéticos para esquizofrenia (assim como para outros transtornos psiquiátricos), a Sociedade Internacional de Psiquiatria Genética (ISPG.net) disponibilizou em seu *site*,¹⁸ a partir de abril de 2014, algumas recomendações. No sumário das orientações, o item nº 2 diz:

[...] para os principais transtornos psiquiátricos na idade adulta, como depressão, transtorno bipolar, dependência de substâncias e esquizofrenia, variantes genéticas individuais não são suficientes para causar a doença, e não existem testes genéticos que podem estabelecer um diagnóstico ou prever o risco individual.¹⁸

Portanto, ainda se devem aguardar novas pesquisas para se chegar a resultados comprovados e de utilidade para a clínica.

A título de ilustração, apresentaremos, a seguir, um resumo de dois dos es-

tudos mais relevantes dos últimos dois anos. O primeiro, publicado em 2013¹⁹ na prestigiosa *The Lancet*, discute os resultados de uma possível correlação genética entre transtorno do espectro do autismo, transtorno de déficit de atenção/hiperatividade, transtorno bipolar, transtorno depressivo maior e esquizofrenia. Em uma análise de varredura em todo o genoma (GWSA) utilizando-se polimorfismos de um único nucleotídeo (SNPs) nessas cinco doenças em 33.332 casos e 27.888 controles de ascendência europeia, foram identificadas quatro áreas genéticas que se sobrepunham aos cinco transtornos, dois dos quais regulam o equilíbrio do cálcio no cérebro.¹⁹

O outro relato, também de 2013,²⁰ realizou um estudo de associação de varredura do genoma (GWSA) em várias fases para a esquizofrenia. A primeira delas investigou uma amostra nacional da Suécia (5.001 casos, 6.243 controles), seguida de metanálise de estudos prévios de GWSA para esquizofrenia (8.832 casos, 12.067 controles) e, por fim, reprodução de determinados SNPs de 168 regiões do genoma em amostras independentes (7.413 casos, 19.762 controles e 581 trios). No total, 22 regiões apresentaram significância estatística (sendo 15 não associadas para esquizofrenia em estudos passados).⁸ Os resultados apontam fortemente para genes envolvidos com a sinalização de cálcio na etiologia da esquizofrenia.

Pode-se observar que o desenho e o número de indivíduos avaliados nesses estudos são de realização cada mais difícil por um único grupo de pesquisa, tornando imperativa a colaboração entre vários centros de pesquisa.

Por fim, os únicos resultados aparentemente mais confiáveis no momento para esquizofrenia na área de genética molecular são os achados envolvendo variação do número de cópias, ou CNVs, que são microdeleções ou dupli-

cações de regiões cromossômicas, em especial aquelas localizadas no cromossomo 22.²¹ Os mecanismos moleculares que causam os CNVs são raros e representariam apenas uma pequena porcentagem do total de pacientes afetados pelo transtorno. No entanto, trata-se de resultado que poderá finalmente abrir a porta para uma nova compreensão dos mecanismos moleculares dessa enigmática patologia.

REFERÊNCIAS

1. Sullivan PF, Magnusson C, Reichenberg A, Boman M, Dalman C, Davidson M, et al. Family history of schizophrenia and bipolar disorder as risk factors for autism. *Arch Gen Psychiatry*. 2012;69(11):1099-103.
2. Gottesman II. *Schizophrenia Genesis: The Origin of Madness*. New York: Freeman; 1991.
3. Kendler KS, Gardner CO. The risk for psychiatric disorders in relatives of schizophrenic and control probands: a comparison of three independent studies. *Psychol Med*. 1997;27(2):411-9.
4. Tienari P. A Psychiatric Twin Study (Preliminary Report). *Acta Psychiatr Scand*. 1963;39(suppl):393-7.
5. Tienari P [Schizophrenia and monozygotic twins]. *Vestn Akad Med Nauk SSSR*. 1971;26 (5):53-7.
6. Kriglen E. *Heredity and Environment in the Functional Psychoses*. London: Heinemann; 1967.
7. Fischer M. Genetic and environmental factors in schizophrenia. A study of schizophrenic twins and their families. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1973;238:9-142.
8. Gottesman II, Shields JT. *Schizophrenia and Genetics: A Twin Study Vantage Point*. New York: Academic Press; 1972.
9. Gottesman II, Shields JT. *Schizophrenia: The Epigenetic Puzzle*. Cambridge: Cambridge University Press; 1982.
10. Pollin W, Allen MG, Hoffer A, Stabenau JR, Hrubec Z. Psychopathology in 15,909 pairs of veteran twins: evidence for a genetic factor in the pathogenesis of schizophrenia and its relative absence in psychoneurosis. *Am J Psychiatry*. 1969;126(5):597-610.
11. Kendler KS, Robinette CD. Schizophrenia in the National Academy of Sciences-National Research Council Twin Registry: a 16-year update. *Am J Psychiatry*. 1983;140(12):1551-63.
12. Onstad S, Skre I, Torgersen S, Kringlen E. Twin concordance for DSM-III-R schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*. 1991;83(5):395-401.

13. Cardno AG1, Marshall EJ, Coid B, Macdonald AM, Ribchester TR, Davies NJ, et al. Heritability estimates for psychotic disorders: the Maudsley twin psychosis series. *Arch Gen Psychiatry*. 1999;56(2):162-8.
14. Modinos G, Iyegbe C, Prata D, Rivera M, Kemp-ton MJ, Valmaggia LR, et al. Molecular genetic gene-environment studies using candidate genes in schizophrenia: a systematic review. *Schizophrenia Res*. 2013;150(2-3):356-65.
15. Power RA, Kyaga S, Uher R, MacGabe JH, Långström N, Landen M, et al. Fecundity of patients with schizophrenia, autism, bipolar disorder, depression, anorexia nervosa, or substance abuse vs their unaffected siblings. *JAMA Psychiatry*. 2013;70(1):22-30.
16. Sullivan PF, Daly MJ, O'Donovan M. Genetic architectures of psychiatric disorders: the emerging picture and its implications. *Nat Rev Genet*. 2012;13(8):537-51.
17. Giusti-Rodríguez P, Sullivan PF. The genomics of schizophrenia: update and implications. *J Clin Invest*. 2013;123(11):4557-63.
18. International Society of Psychiatric Genetics. Genetic Testing Statement. ISPG; 2014 [capturado em 23 jul 2014]. Disponível em: <http://ispg.net/genetic-testing-statement/>
19. Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium; Genetic Risk Outcome of Psychosis (GROUP) Consortium. Identification of risk loci with shared effects on five major psychiatric disorders: a genome-wide analysis. *Lancet*. 2013;381(9875):1371-9.
20. Ripke S, O'Dushlaine C, Chambert K, Moran JL, Kähler AK, Akterin S, et al. Genome-wide association analysis identifies 13 new risk loci for schizophrenia. *Nat Genet*. 2013;45(10):1150-9.
21. Malhotra D1, Sebat J. CNVs: harbingers of a rare variant revolution in psychiatric genetics. *Cell*. 2012;148(6):1223-41.
22. Chung CC, Magalhães WCS, Gonzalez-Bosquet J, Chanock SJ. Genome-wide association studies in cancer: current and future directions. *Carcin*. 2009;31(1):111-20.

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

Neuroimagem na esquizofrenia

Marcus V. Zanetti
Maurício Henriques Serpa
Geraldo F. Busatto

INTRODUÇÃO

Nas últimas três décadas, o conhecimento sobre as bases fisiopatológicas dos transtornos mentais evoluiu de maneira exponencial. Um dos principais métodos que contribuiu para tal avanço foi a neuroimagem, que permite o estudo da estrutura e do funcionamento cerebrais no indivíduo vivo.

O emprego de técnicas de imagem cerebral na avaliação de grupos de pacientes com esquizofrenia demonstrou que tal condição associa-se a diferenças na organização estrutural e no funcionamento cerebrais em comparação a voluntários saudáveis, corroborando a hipótese que enxerga essa patologia como um transtorno do neurodesenvolvimento cerebral e validando a teoria dopaminérgica para explicar os sintomas positivos da doença. Tais descobertas despertaram, também, uma corrida em busca de marcadores biológicos de diagnóstico, prognóstico e resposta ao tratamento, com o intuito de desenvolver ferramentas de auxílio à prática clínica psiquiátrica. No entanto, apesar do enorme corpo de conhecimento gerado pela pesquisa em psiquiatria nas últimas décadas, há ainda muitas questões em aberto, como será discutido

ao longo deste capítulo, e o diagnóstico da esquizofrenia e o planejamento terapêutico a ele associado continuam sendo processos fundamentalmente clínicos.

Este capítulo tem como objetivo trazer ao leitor os conhecimentos mais recentes sobre a aplicação da neuroimagem no estudo da esquizofrenia na busca tanto de uma compreensão mais aprofundada de sua imbricada fisiopatologia como de biomarcadores clínicos. Para tanto, serão abordadas as indicações atuais para se solicitar esses exames na prática clínica, os achados de pesquisa mais atuais e as principais perspectivas futuras do uso de exames de imagem cerebral na abordagem dos pacientes acometidos pelo transtorno.

TÉCNICAS DE IMAGEM CEREBRAL

Para uma melhor interpretação dos resultados de exames na prática clínica e compreensão dos achados de estudos científicos na literatura, é importante que o profissional da saúde conheça um pouco sobre as técnicas de imagem cerebral disponíveis atualmente. Apresentaremos, aqui, alguns conceitos básicos sobre os métodos de neuroimagem mais utilizados

tanto na clínica como na pesquisa em esquizofrenia.

De modo geral, podemos dividir as técnicas de neuroimagem mais utilizadas no estudo desse transtorno em três grupos principais: estruturais, funcionais e moleculares.

Neuroimagem estrutural

Os exames de imagem estrutural avaliam o cérebro de forma estática, como se fosse uma fotografia deste, e podem trazer informações sobre a anatomia cerebral macro e microscópica. As principais técnicas de neuroimagem estrutural são a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM), com diversas variantes e possibilidades de aquisições específicas, dependendo da hipótese clínica subjacente (angio-TC e angiorressonância para avaliação de vasos intracranianos, por exemplo). Nestas, podemos avaliar a presença de alterações de tamanho (medidas de área e/ou volume) de estruturas cerebrais, bem como de lesões patológicas (tumores, lesões vasculares, abscessos, etc.).

Outra técnica de RM que tem ganhado espaço cada vez maior na avaliação de pacientes com transtornos neuropsiquiátricos é a imagem por tensor de difusão (ou DTI, do inglês *diffusion tensor imaging*). Nessa técnica, as imagens são obtidas por meio da aplicação do estímulo magnético em diferentes direções, preferencialmente não colineares, de forma a se estimar o deslocamento das moléculas de água em um determinado tecido. Para tanto, calculam-se índices que refletem o comportamento do movimento da água no tecido, como, por exemplo, o sentido preferencial/direcionalidade – sendo a anisotropia fracional (FA, do inglês *fractional anisotropy*) a medida mais empregada para esse fim –, e o quão li-

vemente as moléculas de água se movimentam – fenômeno este avaliado por meio de medidas de difusividade. A partir desses índices, podemos inferir a ocorrência de fenômenos cerebrais em nível microestrutural, como grau de mielinização e densidade de fibras, existindo hoje técnicas que possibilitam mesmo a reconstrução (de forma estimada) dos principais tratos de substância branca (SB) cerebral. No líquido, por exemplo, a água se dispersa quase livremente, tendo baixa anisotropia e alta difusividade. Já na SB, em geral se observa o inverso (i.e., alta anisotropia e baixa difusividade), já que a água tende a se dispersar no sentido de organização das fibras axonais.

Neuroimagem funcional

As técnicas de neuroimagem funcional permitem acessar aspectos do funcionamento cerebral de forma indireta por meio de duas medidas principais: mudanças do fluxo sanguíneo cerebral em resposta a algum estímulo ou tarefa e consumo de glicose nas diferentes regiões cerebrais. É sabido que esses dois parâmetros correlacionam-se com a atividade neuronal, mas com diferenças quanto à resolução temporal e espacial de cada técnica, o que traz vantagens e desvantagens. Os principais métodos de imagem funcional são a tomografia por emissão de pósitrons (*positron emission tomography*, PET), a tomografia por emissão de fóton único (*single photon emission computed tomography*, SPECT) e a RM funcional (RMf).

Na RMf, é possível medir mudanças na atividade neuronal local por meio de imagens de contraste relacionado aos níveis de oxigenação do sangue, o chamado efeito BOLD (*blood-oxygenation level dependent*). Isso é possível porque ocorrem aumentos no fluxo sanguíneo cerebral re-

gional em resposta a elevações na demanda funcional local, por exemplo, durante a realização de uma tarefa mental. Esse aumento de fluxo sanguíneo leva a um aumento no aporte de oxigênio regional. Porém, a elevação na extração de oxigênio pelo tecido cerebral é bastante discreta, ou seja, não é proporcional ao aumento na sua concentração. O excesso de oxigênio sanguíneo leva a uma diminuição relativa da concentração de desoxi-hemoglobina em capilares e vênulas que drenam o sangue do tecido, e essa mudança é detectada como aumento do sinal em imagens pesadas em T2. Obtém-se, assim, uma mudança de sinal que reflete de forma confiável as variações do fluxo sanguíneo cerebral regional.

Tanto a técnica de PET como a de SPECT cerebral envolvem a construção de mapas tridimensionais da atividade do cérebro a partir da detecção de raios gama emitidos por traçadores marcados com isótopos radioativos, que são captados rapidamente pelo cérebro após administração venosa ou inalatória. Na PET, detectores registram a chegada simultânea de pares de raios gama emitidos em direções opostas como resultado da interação entre pósitrons emitidos pelo isótopo radioativo no cérebro e elétrons teciduais. Já na SPECT, os isótopos administrados emitem, diretamente e em todas as direções, raios gama que são detectados por câmeras que giram ao redor do crânio. Os isótopos utilizados na PET são de produção complexa e têm meia-vida curta, tornando a técnica cara e pouco acessível. Já os radiotraçadores utilizados na SPECT são de produção mais simples e têm meia-vida mais longa, tornando essa técnica mais barata e disponível, apesar de ser menos sensível e ter menor resolução espacial em comparação à PET.

Hoje, as técnicas disponíveis em nossa prática clínica são o mapeamento do consumo de glicose por PET após in-

jeção venosa de fluorodeoxiglicose marcada com flúor-18 (^{18}F -FDG) e o mapeamento de fluxo sanguíneo cerebral regional por PET ou SPECT. Na PET, isso é realizado mediante a injeção venosa de água marcada com oxigênio-15 (H_2^{15}O). No caso da SPECT, o mapeamento de fluxo sanguíneo cerebral regional é obtido após injeção de amins altamente lipofílicas marcadas com tecnécio-99m.

Neuroimagem molecular

Nas técnicas de imagem molecular, isótopos radioativos são empregados para marcar substâncias (conhecidas como “ligantes”) que permitem o mapeamento de diferentes processos moleculares cerebrais. Os radioligantes mais conhecidos são os que atuam como antagonistas de subtipos específicos de neurorreceptores ou como bloqueadores de transportadores pré-sinápticos. Há radioligantes de PET ou SPECT disponíveis para o mapeamento de receptores dopaminérgicos D_1 e D_2 , serotoninérgicos 5-HT 1A e 5-HT 2A , GABAérgicos, colinérgicos M1, assim como para transportadores dopaminérgicos e serotoninérgicos, além de marcadores de peptídeo β -amiloide.

PRINCIPAIS ACHADOS DE NEUROIMAGEM EM ESQUIZOFRENIA

Os primeiros estudos de neuroimagem em esquizofrenia remontam à década de 1920, com o uso da pneumoencefalografia, procedimento no qual se injetava ar no canal cerebrospinal. No fim dos anos de 1970, começou-se a empregar a TC de crânio na investigação desse transtorno, seguida pela popularização dos estudos com RM e SPECT nas décadas seguintes, quando se começou a consolidar um corpo de evidências demonstrando que a es-

quizofrenia está associada a uma série de alterações estruturais, funcionais e moleculares cerebrais.

Nesta seção, discutiremos os principais achados observados até hoje no estudo da esquizofrenia.

Alterações morfométricas cerebrais

Nas últimas três décadas, com a disseminação do uso da RM – técnica com maior resolução espacial e menor número de contraindicações que a TC –, diversos estudos encontraram alterações cerebrais em indivíduos com esquizofrenia, sendo que o achado estrutural mais replicado é o alargamento do sistema ventricular, sobretudo ventrículos laterais e terceiro ventrículo, em comparação a controles saudáveis.¹⁻³ Esse alargamento ventricular é frequentemente acompanhado de reduções do volume cerebral total, de substância cinzenta de SB.^{1,4} Além disso, estudos indicam reduções volumétricas de substância cinzenta em regiões específicas do cérebro: córtex frontal, amígdala, cíngulo anterior, hipocampo e giro para-hipocampal, tálamo, ínsula, cíneo direito, regiões mesiais do lobo temporal e giro temporal superior.^{4,5} Há também evidências de redução da espessura cortical em regiões como os lobos frontal e temporal.³ Algumas dessas alterações, sobretudo o alargamento de ventrículos e as reduções de volume cerebral total, substância cinzenta total, substância branca total, tálamo e hipocampo, já estão presentes em pacientes com primeiro episódio psicótico.^{1,3-5} Porém, os resultados de três diferentes metanálises sugerem que aqueles com longa história da doença demonstram áreas de alteração mais extensas quando comparados aos indivíduos com primeiro episódio psicótico e/ou sintomas prodrômicos.⁴⁻⁶ Estudos investigando padrões clínicos espe-

cíficos da esquizofrenia sugerem haver relação entre algumas áreas de alterações volumétricas de substância cinzenta e sintomas específicos do transtorno. Por exemplo, alucinações verbais auditivas foram associadas a reduções volumétricas em córtex temporal superior e ínsula esquerda.⁷

Outro parâmetro morfológico cerebral também estudado na esquizofrenia é a girificação cortical, processo que ocorre essencialmente antes do nascimento e é responsável pela formação de giros e sulcos cerebrais. Em geral, o cérebro dos pacientes com esquizofrenia tende a apresentar menor girificação em comparação a pessoas saudáveis, porém com evidências de aumento em lobos frontais e temporais.^{8,9} Estudos com pacientes de primeiro episódio relatam aumento de girificação em porções temporais direitas em comparação a controles saudáveis.^{9,10}

Ainda que menos estudado, há também evidências demonstrando anormalidades volumétricas de substância branca em pacientes com esquizofrenia.^{4,11,12} Reduções volumétricas de substância branca nos lobos frontais bilateralmente, no lobo temporal direito (incluindo fibras do fascículo fronto-occipital e do fascículo longitudinal superior) e na cápsula interna foram apontadas em duas metanálises de estudos de pacientes com o transtorno.^{4,12} Além disso, evidências de alta qualidade demonstraram redução da área sagital de corpo caloso,¹³ principal estrutura implicada na transferência de informação inter-hemisférica. Estudos avaliando pacientes de primeiro episódio apresentam certa variabilidade de resultados, sendo que os achados mais consistentes descritos são reduções volumétricas em substância branca frontoestriatal – incluindo o fascículo fronto-occipital inferior – e fascículo longitudinal superior.¹⁴

De forma geral, baseando-se em estudos de neuropatologia, pode-se espe-

cular que a redução volumétrica cerebral dos pacientes com esquizofrenia encontrada nos estudos de neuroimagem esteja relacionada a alterações do neurodesenvolvimento que modificam os mecanismos de poda sináptica, mielinização e wiring.¹⁵

Estudos longitudinais sugerem que anormalidades volumétricas cerebrais associadas à esquizofrenia possam progredir em gravidade com o tempo.¹⁵ Diferentes estudos demonstraram haver diminuição de volume total de substância cinzenta, bem como reduções focais em substância cinzenta e substância branca em regiões frontais, parietais e temporais (especialmente áreas superiores esquerdas), além do aumento do volume de ventrículos laterais ao longo do tempo.^{15,16} Além disso, há evidências indicando uma clara relação dessas anormalidades com o prognóstico: quanto mais pronunciadas essas alterações, maior o número de recorrências e hospitalizações e pior a resposta ao tratamento com antipsicóticos.^{15,17} Muitas hipóteses foram aventadas para definir os mecanismos subjacentes a tais reduções cerebrais, como, por exemplo, hiperatividade do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal levando a reduções nas espinhas dendríticas. No entanto, é importante dizer que elas não implicam causas neurodegenerativas.¹⁵

Outra forma de interpretar esses dados é supor que tais alterações relacionam-se, pelo menos em parte, com alterações na maturação e no envelhecimento cerebrais, o que implicaria diferenças na relação medidas cerebrais *versus* idade mais do que alterações simplesmente estáticas ou linearmente progressivas. Nesse sentido, apesar de ainda poucas, algumas investigações sugerem que adolescentes com esquizofrenia de início na infância apresentam início de perda de volume de substância cinzenta – sobretudo em regiões temporais e parie-

tais – mais precoce em comparação com adolescentes saudáveis.¹⁸ Além disso, observou-se que adultos jovens com esquizofrenia também demonstram perda de volume de substância cinzenta e branca com a idade mais acentuada do que controles saudáveis.¹⁷

Estudos empregando imagem por tensor de difusão

Os estudos de imagem por tensor de difusão (DTI) na esquizofrenia têm evoluído com rapidez. Hoje, já existem metanálises dessas investigações evidenciando redu-

Tabela 7.1

Principais achados morfométricos associados à esquizofrenia

Região / Volume	Efeito
Ventrículos laterais	Aumento de volume
Terceiro ventrículo	Aumento de volume
Cerebral total	Redução de volume
Substância cinzenta total	Redução de volume
Substância branca total	Redução de volume
Substância cinzenta	Redução de volume
Córtex frontal	Redução de volume
Amígdala	Redução de volume
Hipocampo e giro para-hipocampal	Redução de volume
Cíngulo anterior	Redução de volume
Ínsulas	Redução de volume
Cúneo direito	Redução de volume
Giro temporal superior	Redução de volume
Tálamo	Redução de volume
Substância branca	Redução de volume
Lobos frontais	Redução de volume
Lobo temporal direito	Redução de volume
Cápsula interna	Redução de volume
Corpo caloso	Redução de área

ções de FA em substância branca no joelho e no esplênio do corpo caloso, no giro do cíngulo anterior e nos lobos temporais bilateralmente, no lobo frontal esquerdo e na cápsula interna direita de pacientes com esquizofrenia.^{4,19} Os tratos acometidos seriam os fascículos fronto-occipitais, os fascículos longitudinais inferiores, a *corona radiata*, a radiação talâmica, o cíngulo e o fórnice).^{4,19} Tais achados sugerem disrupção de redes cerebrais que interconectam: o lobo frontal com o tálamo e o giro do cíngulo; o lobo frontal com ínsula, hipocampo/amígdala e lobo occipital; transmissão inter-hemisférica de regiões têmporo-parieto-occipitais.^{4,19} Além disso, parece haver sobreposição entre as regiões de substância cinzenta que apresentam redução volumétrica nos pacientes com esquizofrenia e as vias de substância branca que as interconectam.⁴

Apesar de já presentes em algumas,^{20,21} mas não em todas, amostras de pacientes com primeiro episódio da doença,²² estudos de DTI sugerem que as anormalidades de substância branca são menos extensas nas fases mais precoces do transtorno do que aquelas observadas em pacientes crônicos.^{4,23}

Estudos *post-mortem* encontraram alterações de tamanho e densidade de oligodendrócitos, bem como anormalidades na estrutura da bainha de mielina na substância branca de pacientes com esquizofrenia,¹¹ podendo ser este o substrato para os achados de perda de integridade estrutural em circuitos fronto-límbico-estriatais descritos em estudos empregando DTI.^{4,21}

Estudos de ressonância magnética funcional

Em relação a estudos de RMf, algumas metanálises apresentam resultados robustos de alterações do funcionamento cerebral nesses pacientes, as quais se sobrepõem

aos achados das alterações estruturais descritas anteriormente.²⁴⁻²⁶

Sintomas negativos são típicos da esquizofrenia e, em grande medida, caracterizam alterações afetivas/emocionais dos indivíduos acometidos pelo transtorno. Alguns estudos funcionais demonstram que, quando submetidos a tarefas emocionais, os pacientes apresentam menor ativação de amígdalas/hipocampo, de áreas de processamento visual, do córtex do cíngulo anterior, dos córtices frontal dorsolateral e medial, além de algumas estruturas subcorticais (tálamo, núcleo caudado e mesencéfalo), e maior ativação, possivelmente com papel compensatório, no cíneo, lóbulo parietal, giro pré-central e giro temporal superior.²⁷ Também é muito instituído na literatura que os pacientes com esquizofrenia apresentam déficits no processamento fino de reconhecimento facial, como, por exemplo, o reconhecimento de expressões de emoção.²⁵ Avaliando-se em metanálise a atividade cerebral em relação ao processamento facial de expressões, os pacientes apresentam ativação em áreas similares aos controles, isto é, de amígdala/giro para-hipocampal e giro fusiforme bilateralmente, giro frontal superior direito e núcleo lentiforme direito, porém de maneira deficitária.²⁵ Além disso, observou-se uma ativação aberrante na região da ínsula esquerda, importante na regulação de emoções.²⁵

Outro campo de estudo para as investigações funcionais são os fenômenos positivos. Estudos de PET e RMf envolvendo pacientes com alucinações auditivas verbais apontam para uma ativação paradoxal em áreas relacionadas ao processamento auditivo: quando comparados a controles, esses indivíduos apresentam aumento de atividade em córtex auditivo primário esquerdo e córtex pré-frontal rostral direito na ausência de estímulos externos e redução de atividade quando expostos a estímulos auditivos.²⁸

Uma das explicações sugeridas para tal paradoxo seria uma suposta desregulação entre as redes de processamento auditivo e a *default mode network* (rede ativada quando se está em repouso, quando não se está executando tarefas), levando ao um viés atencional para estímulos gerados internamente, isto é, produzidos pela mente.²⁸

Em pacientes que apresentavam alucinações auditivas durante a coleta de RMf ou PET, Jardri e colaboradores²⁶ demonstraram, por meio de metanálise, um aumento bilateral da ativação em área de Broca, ínsula anterior, giro pré-central, opérculo, giros temporais médio e superior, lobo parietal inferior e na região de hipocampo/para-hipocampo; ou seja, as áreas frontotemporais relacionadas na produção e na percepção da fala, além de memória verbal, estão ativadas de maneira aberrante em tais pacientes. Ao mesmo tempo, indivíduos com esquizofrenia demonstram redução da ativação em córtex pré-frontal dorsolateral, cíngulo anterior e núcleo dorsal médio do tálamo diante de tarefas executivas.²⁴ Juntos, esses achados sugerem que existe um prejuízo na comunicação entre diferentes regiões cerebrais nos pacientes com esquizofrenia, levando a um prejuízo no controle exercido pelo córtex supramodal pré-frontal sobre regiões sensoriais primárias e consequente comprometimento na capacidade de auto-monitoramento.

Avaliação do conectoma cerebral na esquizofrenia

O funcionamento cerebral depende essencialmente do processamento regional de informação e da comunicação/integração dessa informação. Nos últimos anos, uma nova técnica que se baseia tanto em RM estrutural quanto funcional, chamada de conectoma, tem permitido que estudemos como se dá a integração estrutu-

ral e/ou funcional entre as várias regiões cerebrais.

De forma geral, os estudos de conectoma podem ser classificados em estruturais ou funcionais. O conectoma estrutural pode ser avaliado por meio da tratografia baseada em DTI ou por mapas de correlação de espessura cortical.²⁹ Na tratografia, a partir do conhecimento da direção do tensor de difusão, pode-se estimar as fibras de substância branca ligando “ponto a ponto” cada um dos tensores. Com relação aos mapas de espessura, acredita-se que regiões interconectadas apresentem características morfológicas corticais semelhantes, ou seja, regiões de espessura cortical semelhante possivelmente estão interligadas.²⁹ Já o conectoma funcional baseia-se, em sua essência, na RMf de repouso, que procura avaliar a sincronidade entre as atividades de diferentes regiões cerebrais, inferindo-se o quanto elas estão interconectadas ou não. A partir dos dados de conectividade gerados pelas aquisições funcionais e/ou estruturais de RM, faz-se necessária uma descrição da rede formada para que se possa compreender como se dão as interações globais e locais entre as diferentes regiões cerebrais estudadas.³⁰ Para tanto, aplica-se a teoria dos grafos, modelo matemático desenvolvido para o estudo e descrição de redes complexas (p. ex., para o estudo da *world wide web*).³⁰

Até o momento, apesar de existirem poucos estudos de conectoma em esquizofrenia, seus resultados têm corroborado as teorias de que esse transtorno está associado a um estado de desconexão cerebral.²⁹ Em geral, os estudos relatam uma redução global da conectividade funcional cerebral, com consequente diminuição na capacidade de integração de informações entre diferentes regiões cerebrais.³⁰ Achados sugerem haver uma correlação entre a diminuição de eficiência de conexão global e regional da conectividade nos pacientes e a intensida-

de de sintomas gerais, positivos e negativos da esquizofrenia.³¹ Em particular, as reduções de eficiências de conectividade regional do córtex associativo frontal, de regiões límbicas/paralímbicas e do putame esquerdo estão também diretamente associadas à intensidade de sintomas positivos.³¹ Além disso, a ocorrência de alucinações auditivas associa-se à redução de conectividade funcional em circuitos frontotemporais esquerdos, que conectam regiões corticais relacionadas à linguagem.³²

Estudos com PET e SPECT

O uso de SPECT com ligantes para receptores D₂ de dopamina permitiu que estudos comprovassem *in vivo* a teoria dopaminérgica da esquizofrenia, ou seja, que pacientes com a doença não medicadas apresentam maior liberação de dopamina no estriado em comparação a indivíduos saudáveis e que esse excesso de liberação de dopamina correlaciona-se com os sintomas positivos do transtorno.³³ Mais tarde, um achado semelhante foi observado em pacientes medicados utilizando-se PET com 18F-fluorodopa, que permite avaliar a captação pré-sináptica de dopamina.³⁴ Outro achado consistentemente reportado por estudos empregando SPECT ou PET para avaliar consumo de glicose ou fluxo sanguíneo cerebral regional na esquizofrenia é a hipoatividade frontal, que tende a se correlacionar de forma inversa com duração de doença.³⁵

ALTERAÇÕES CEREBRAIS PRECEDENDO O DESENVOLVIMENTO DA PSICOSE

Nos últimos 15 anos, muitos centros de pesquisa voltaram-se para o estudo dos pacientes que estariam em risco de de-

seenvolver esquizofrenia, vislumbrando trazer à tona mecanismos patológicos relacionados ao início da doença, além do desenvolvimento de abordagens de profilaxia primária que evitariam a progressão para o transtorno. Alguns critérios e construtos foram criados para se definir que os sujeitos que seriam estudados: *ultra high risk* (UHR), *clinical high risk* (CHR), *at-risk mental state* (ARMS). De forma geral, tais critérios caracterizam pessoas que tenham ao menos uma de três condições: sintomas psicóticos atenuados; sintomas psicóticos intermitentes breves e limitados; ou risco genético para esquizofrenia acompanhado de declínio no funcionamento global. Mais recentemente, tem-se adotado, em geral, o termo UHR para definir tais pacientes em risco.

No campo da neuroimagem, de modo surpreendente, os achados mais comuns de estudos estruturais, como aumento dos ventrículos laterais, não se mostraram consistentes nos UHR.^{36,37} Estudos recentes avaliando amostras relativamente grandes apenas de familiares não afetados de pacientes com esquizofrenia (sem a presença de sintomas psicóticos prodrômicos) também têm observado resultados em sua maioria negativos quanto a volumes cerebrais totais e regionais.³⁸ No entanto, indivíduos UHR demonstram reduções focais de volume de substância cinzenta no giro temporal superior direito, no pré-cúneo esquerdo, nos giros frontais medial esquerdo e direito, além de no cíngulo anterior e nas regiões para-hipocampais, nos hipocampus e nas amígdalas.^{36,37} Além disso, de forma semelhante ao observado em pacientes com esquizofrenia, indivíduos UHR apresentam maior captação de dopamina em região estriatal ao exame de PET em comparação a controles, havendo uma correlação positiva entre capta-

ção de dopamina nessa região, intensidade dos sintomas prodrômicos e déficits cognitivos.³⁹ Com relação aos estudos de RMf, parece haver sobreposição de hipotativação cerebral e regiões nas quais foi encontrada redução volumétrica, como no córtex pré-frontal dorsolateral bilateral e no cíngulo anterior esquerdo.³⁷

Com o objetivo de avaliar quais alterações cerebrais estariam associadas à transição do estado de alto risco para a psicose franca, alguns estudos seguiram esses indivíduos UHR no tempo, comparando aqueles que converteram para psicose aos sujeitos que permaneceram estáveis (“não conversores”). Os resultados desses estudos sugerem que reduções de volume de substância cinzenta em regiões insulares, temporais, pré-frontais e do giro do cíngulo estariam presentes nos conversores, em contraste com os não conversores.⁴⁰ Além disso, um estudo observou que os pacientes conversores tendem a apresentar hipófises maiores em comparação aos não conversores, o que sugere o envolvimento do sistema de estresse no desenvolvimento da psicose.⁴¹ Em uma metanálise que analisou estudos de RMf comparando conversores e não conversores, demonstrou-se que os primeiros apresentavam hipoatividade no córtex pré-frontal.⁴⁰

Um estudo empregando DTI demonstrou que indivíduos UHR que progrediram para psicose apresentavam redução de FA em regiões frontais superiores bilateralmente em relação aos controles.⁴² Quando comparados aos UHR não conversores, os pacientes que evoluíram para síndromes psicóticas apresentavam redução de FA na substância estriatal, porém aumento de FA no lobo temporal medial. Tais achados sugerem que as alterações microestruturais se desenvolvem mais extensamente apenas em fases subsequentes da esquizofrenia.³⁷

INDICAÇÕES PARA A SOLICITAÇÃO DE EXAMES DE NEUROIMAGEM NA AVALIAÇÃO DO PACIENTE PSICÓTICO

Lesões cerebrais de diferentes naturezas – malformações vasculares, insultos isquêmicos ou hemorrágicos, doenças desmielinizantes, tumores, processos infecciosos, etc. – podem provocar uma miríade de síndromes psiquiátricas, incluindo sintomas psicóticos. São os chamados transtornos mentais orgânicos.

Há alguns relatos na literatura demonstrando que uma fração de casos tratados a princípio como puramente psiquiátricos apresentava lesões cerebrais “silenciosas”. Por exemplo, alguns levantamentos apontam que 1/1.000 pacientes psiquiátricos internados apresenta tumores cerebrais.⁴³ Além disso, em uma série de casos, 21% dos casos de meningiomas benignos apresentaram-se de início, apenas com sintomas psiquiátricos diversos.⁴⁴

Na avaliação ou condução clínica de um quadro de alteração do comportamento com sintomas psicóticos, um exame de imagem cerebral estrutural (RM ou TC de crânio) deve ser solicitado nas seguintes situações (Tab. 7.2):

- primeiro episódio psicótico (indicação controversa devido à baixa frequência de lesões cerebrais encontradas nestes pacientes; mais estudos de saúde pública/econômicos são necessários para definir essa indicação);
- transtornos psicóticos de início tardio (após os 45 anos);
- transtornos psicóticos refratários aos tratamentos habituais;
- presença de alucinações visuais ou sintomas catatônicos;
- indícios de alteração da personalidade;
- pacientes que apresentem déficits neurológicos focais, flutuação intensa de

Tabela 7.1**Indicações para a solicitação de exames de neuroimagem**

Primeiro episódio psicótico

Transtornos psicóticos de início após os 45 anos

Transtornos psicóticos refratários

Alucinações visuais ou sintomas catatônicos

Alteração da personalidade

Presença de déficits neurológicos focais

Flutuação intensa de sintomas

Alterações do nível de consciência

Papiledema

Crises epiléticas

História de trauma craniano recente

Antes de iniciar eletroconvulsoterapia e estimulação magnética transcraniana

sintomas, alterações do nível de consciência, papiledema, crises epiléticas ou história de trauma craniano recente;

- como parte da avaliação clínica para tratamento com eletroconvulsoterapia (ECT) e estimulação magnética transcraniana (EMT).

CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS

A aplicação de técnicas de imagem cerebral no estudo de indivíduos com esquizofrenia propiciou um entendimento mais aprofundado das bases fisiopatológicas e neuroanatômicas desse transtorno, incluindo:

1. a demonstração *in vivo* da hiperatividade dopaminérgica em vias meso-límbico-corticais;
2. a observação de achados sugestivos de alterações na maturação e no en-

velhecimento cerebrais nesses pacientes, o que corrobora também a noção de que a esquizofrenia é um transtorno do neurodesenvolvimento;

3. a existência de alterações estruturais cerebrais desde as fases prodrômicas do transtorno e cujas progressão e magnitude parecem se associar tanto ao desenvolvimento de síndromes psicóticas francas como ao prognóstico destas;
4. a ocorrência de prejuízos globais na conectividade funcional cerebral, mas com alterações regionais na eficiência de conectividade que parecem se correlacionar com perfis específicos de sintomas.

No entanto, é importante ter em mente que esses resultados baseiam-se na comparação da média de medidas cerebrais entre grupos. Individualmente, observa-se em todos esses estudos uma grande variabilidade de índices, de forma que alguns voluntários saudáveis apresentam medidas cerebrais semelhantes à média dos pacientes, e vice-versa. Dessa forma, tais achados não têm valor como método diagnóstico na prática clínica.

Recentemente, outra linha de pesquisa em neuroimagem que visa diminuir ainda mais a distância entre investigações científicas e a prática clínica vem se desenvolvendo por meio do uso de recursos de inteligência artificial. Com base em técnicas de reconhecimento de padrões, esse método, conhecido também como classificação de padrões neuroanatômicos, busca a categorização automatizada de imagens cerebrais, de forma a possibilitar a estimativa de desempenho diagnóstico e prognóstico de condições clínicas individuais.⁴⁵ Há ainda poucos estudos aplicando essa metodologia no estudo de pacientes com esquizofrenia, com resultados conflitantes.⁴⁵ Porém, com o aperfeiçoamento tanto de no-

vos modelos estatísticos que sejam mais adequados à complexidade etiológica dos transtornos mentais como de novas técnicas de imagem cerebral, acredita-se que o desenvolvimento de ferramentas de auxílio à decisão clínica seja factível nas próximas décadas.

REFERÊNCIAS

- Vita A, De Peri L, Silenzi C, Dieci M. Brain morphology in first-episode schizophrenia: a meta-analysis of quantitative magnetic resonance imaging studies. *Schizophr Res.* 2006;82(1):75-88.
- Sayo A, Jennings RG, Van Horn JD. Study factors influencing ventricular enlargement in schizophrenia: a 20 year follow-up meta-analysis. *Neuroimage.* 2012;59(1):154-67.
- Haukvik UK, Hartberg CB, Agartz I. Schizophrenia--what does structural MRI show? *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2013;133(8):850-3.
- Bora E, Fornito A, Radua J, Walterfang M, Seal M, Wood SJ, et al. Neuroanatomical abnormalities in schizophrenia: a multimodal voxel-wise meta-analysis and meta-regression analysis. *Schizophr Res.* 2011;127(1-3):46-57.
- Ellison-Wright I, Glahn DC, Laird AR, Thelen SM, Bullmore E. The anatomy of first-episode and chronic schizophrenia: an anatomical likelihood estimation meta-analysis. *Am J Psychiatry.* 2008;165(8):1015-23.
- Chan RC, Di X, McAlonan GM, Gong QY. Brain anatomical abnormalities in high-risk individuals, first-episode, and chronic schizophrenia: an activation likelihood estimation meta-analysis of illness progression. *Schizophr Bull.* 2011;37(1):177-88.
- Palaniyappan L, Balain V, Radua J, Liddle PF. Structural correlates of auditory hallucinations in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res.* 2012;137(1-3):169-73.
- Sallet PC, Elkis H, Alves TM, Oliveira JR, Sassi E, Campi de Castro C, et al. Reduced cortical folding in schizophrenia: an MRI morphometric study. *Am J Psychiatry.* 2003;160(9):1606-13.
- Harris JM, Yates S, Miller P, Best JJ, Johnstone EC, Lawrie SM. Gyrification in first-episode schizophrenia: a morphometric study. *Biol Psychiatry.* 2004;55(2):141-7.
- Schultz CC, Koch K, Wagner G, Roebel M, Nenadic I, Gaser C, et al. Increased parahippocampal and lingual gyrification in first-episode schizophrenia. *Schizophr Res.* 2010;123(2-3):137-44.
- Walterfang M, Wood SJ, Velakoulis D, Pantelis C. Neuropathological, neurogenetic and neuroimaging evidence for white matter pathology in schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev.* 2006;30(7):918-48.
- Di X, Chan RC, Gong QY. White matter reduction in patients with schizophrenia as revealed by voxel-based morphometry: an activation likelihood estimation meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2009;33(8):1390-4.
- Shepherd AM, Laurens KR, Matheson SL, Carr VJ, Green MJ. Systematic meta-review and quality assessment of the structural brain alterations in schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev.* 2012;36(4):1342-56.
- Colombo RR, Schaufelberger MS, Santos LC, Duran FL, Menezes PR, Sczufca M, et al. Voxelwise evaluation of white matter volumes in first-episode psychosis. *Psychiatry Res.* 2012;202(3):198-205.
- Busatto GF, Zanetti MV, Schaufelberger MS, Crippa JAS. Brain anatomical abnormalities in schizophrenia: neurodevelopmental origins and patterns of progression over time. In: Gattaz, WF, Busatto, GF, editors. *Advances in Schizophrenia Research.* New York: Springer; 2009. p. 113-48.
- Olabi B, Ellison-Wright I, McIntosh AM, Wood SJ, Bullmore E, Lawrie SM. Are there progressive brain changes in schizophrenia? A meta-analysis of structural magnetic resonance imaging studies. *Biol Psychiatry.* 2011;70(1):88-96.
- van Haren NE, Pol HE, Schnack HG, Cahn W, Brans R, Carati I, et al. Progressive brain volume loss in schizophrenia over the course of the illness: evidence of maturational abnormalities in early adulthood. *Biol Psychiatry.* 2008;63(1):106-13.
- Toga AW, Thompson PM, Sowell ER. Mapping brain maturation. *Trends Neurosci.* 2006; 29(3):148-59.
- Patel S, Mahon K, Wellington R, Zhang J, Chaplin W, Szeszko PR. A meta-analysis of diffusion tensor imaging studies of the corpus callosum in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2011;129(2-3):149-55.
- Price G, Cercignani M, Parker GJ, Altmann DR, Barnes TR, Barker GJ, et al. White matter tracts in first-episode psychosis: a DTI tractography study of the uncinate fasciculus. *Neuroimage.* 2008;39(3):949-55.
- Pérez-Iglesias R, Gutiérrez DT, Barker GJ, McGuire PK, Santiañez RR, Mata I, et al. White Matter Defects in First-Episode Psychosis Patients: a voxel-wise analysis of diffusion tensor imaging. *Neuroimage.* 2010;49(1):199-204.
- Peters BD, de Haan L, Dekker N, Blaas J, Becker HE, Dingemans PM, et al. White matter fiber-tracking in first-episode schizophrenia, schizoaffective patients and subjects at ultra-high risk of

- psychosis. *Neuropsychobiology*. 2008;58(1):19-28.
23. Schneiderman JS, Buchsbaum MS, Haznedar MM, Hazlett EA, Brickman AM, Shihabuddin L, et al. Age and diffusion tensor anisotropy in adolescent and adult patients with schizophrenia. *Neuroimage*. 2009;45(3):662-71.
 24. Minzenberg MJ, Laird AR, Thelen S, Carter CS, Glahn DC. Meta-analysis of 41 functional neuroimaging studies of executive function in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2009;66(8):811-22.
 25. Li H, Chan RC, McAlonan GM, Gong QY. Facial emotion processing in schizophrenia: a meta-analysis of functional neuroimaging data. *Schizophr Bull*. 2010;36(5):1029-39.
 26. Jardri R, Pouchet A, Pins D, Thomas P. Cortical activations during auditory verbal hallucinations in schizophrenia: a coordinate-based meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2011;168(1):73-81.
 27. Taylor SF, Kang J, Brege IS, Tso IF, Hosanagar A, Johnson TD. Meta-analysis of functional neuroimaging studies of emotion perception and experience in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2012;71(2):136-45.
 28. Kompus K, Westerhausen R, Hugdahl K. The "paradoxical" engagement of the primary auditory cortex in patients with auditory verbal hallucinations: a meta-analysis of functional neuroimaging studies. *Neuropsychologia*. 2011;49(12):3361-9.
 29. Griffa A, Baumann PS, Thiran JP, Hagmann P. Structural connectomics in brain diseases. *Neuroimage*. 2013;80:515-26.
 30. Filippi M, van den Heuvel MP, Fornito A, He Y, Hulshoff Pol HE, Agosta E, et al. Assessment of system dysfunction in the brain through MRI-based connectomics. *Lancet Neurol*. 2013;12(12):1189-99.
 31. Wang Q, Su TP, Zhou Y, Chou KH, Chen FY, Jiang T, et al. Anatomical insights into disrupted small-world networks in schizophrenia. *Neuroimage*. 2012;59(2):1085-93.
 32. Benetti S, Pettersson-Yeo W, Allen P, Catani M, Williams S, Barsaglini A, et al. Auditory Verbal Hallucinations and Brain Dysconnectivity in the Perisylvian Language Network: A Multimodal Investigation. *Schizophr Bull*. Epub 2013.
 33. Abi-Dargham A, Gil R, Krystal J, Baldwin RM, Seibyl JP, Bowers M, et al. Increased striatal dopamine transmission in schizophrenia: confirmation in a second cohort. *Am J Psychiatry*. 1998;155(6):761-7.
 34. McGowan S, Lawrence AD, Sales T, Quesed D, Grasby P. Presynaptic dopaminergic dysfunction in schizophrenia: a positron emission tomographic [¹⁸F]fluorodopa study. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(2):134-42.
 35. Hill K, Mann L, Laws KR, Stephenson CM, Nimmo-Smith I, McKenna PJ. Hypofrontality in schizophrenia: a meta-analysis of functional imaging studies. *Acta Psychiatr Scand*. 2004;110(4):243-56.
 36. Chan RC, Di X, McAlonan GM, Gong QY. Brain anatomical abnormalities in high-risk individuals, first-episode, and chronic schizophrenia: an activation likelihood estimation meta-analysis of illness progression. *Schizophr Bull*. 2011;37(1):177-88.
 37. Wood SJ, Reniers RL, Heinze K. Neuroimaging findings in the at-risk mental state: a review of recent literature. *Can J Psychiatry*. 2013;58(1):13-8.
 38. Boos HB, Cahn W, van Haren NE, Derks EM, Brouwer RM, Schnack HG, et al. Focal and global brain measurements in siblings of patients with schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2012;38(4):814-25.
 39. Howes OD, Montgomery AJ, Asselin MC, Murray RM, Valli I, Tabraham P, et al. Elevated striatal dopamine function linked to prodromal signs of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2009;66(1):13-20.
 40. Smieskova R, Fusar-Poli P, Allen P, Bendfeldt K, Stieglitz RD, Drewe J, et al. Neuroimaging predictors of transition to psychosis—a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2010;34(8):1207-22.
 41. Büschlen J, Berger GE, Borgwardt SJ, Aston J, Gschwandtner U, Pflueger MO, et al. Pituitary volume increase during emerging psychosis. *Schizophr Res*. 2011;125(1):41-8.
 42. Bloemen OJ, de Koning MB, Schmitz N, Nieman DH, Becker HE, de Haan L, et al. White-matter markers for psychosis in a prospective ultra-high-risk cohort. *Psychol Med*. 2010;40(8):1297-304.
 43. Kocher R, Linder M, Stula D. [Primary brain tumors in psychiatry]. *Arch Neurol Neurochir Psychiatr*. 1984;135(2):217-27.
 44. Gupta RK, Kumar R. Benign brain tumours and psychiatric morbidity: a 5-years retrospective data analysis. *Aust N Z J Psychiatry*. 2004;38(5):316-9.
 45. Zanetti MV, Schaufelberger MS, Doshi J, Ou Y, Ferreira LK, Menezes PR, et al. Neuroanatomical pattern classification in a population-based sample of first-episode schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2013;43:116-25.



Esquizofrenia: contribuições da neuropsicologia

Juliana Nassau Fernandes
Marina Saraiva Garcia
Karine da Silva Figueiredo
Antônio Geraldo da Silva
Leandro F. Malloy-Diniz

INTRODUÇÃO

Alterações cognitivas são descritas desde as primeiras tentativas de caracterização clínica da esquizofrenia. Emil Kraepelin (1856-1926) pioneiro na descrição fenomenológica do transtorno, destacou na *dementia praecox* a ocorrência de deterioração cognitiva como um de seus aspectos definidores.¹

Se, por um lado, os prejuízos neuropsicológicos são considerados aspecto central ao longo do curso da doença, por outro, a literatura demonstra a existência de uma grande variação em relação ao perfil cognitivo dos indivíduos acometidos pela esquizofrenia.^{1,2} Fatores como subtipo do transtorno, idade de início das manifestações e quantidade de episódios agudos, entre outros, contribuem para tal heterogeneidade clínica. Além disso, outra questão que requer mais esclarecimento é até que ponto as manifestações cognitivas na esquizofrenia são características de um quadro de declínio global; existem módulos cognitivos prejudicados de maneira mais pronunciada?

Em relação ao uso do conhecimento da neuropsicologia na prática clínica relacionada à esquizofrenia, inicialmente havia a tentativa de obter informações sobre alterações cognitivas com o objetivo de facilitar o processo de diagnóstico do transtorno, diferenciando-o de outras patologias psiquiátricas. Na atualidade, sabemos que muitas disfunções cognitivas comuns a pacientes com esquizofrenia também ocorrem em outros transtornos neuropsiquiátricos. Assim, a neuropsicologia não conseguiu se mostrar eficiente à clínica da esquizofrenia como um recurso facilitador do diagnóstico. No entanto, a avaliação neuropsicológica pode ser útil no intuito de caracterizar o funcionamento da cognição desses pacientes, identificando, inclusive, potenciais alvos terapêuticos.³

Este capítulo apresenta achados recentes sobre alterações cognitivas em pacientes com esquizofrenia, destacando como a caracterização cognitiva pode ser útil para a compreensão da doença e para alguns aspectos da atuação clínica do psiquiatra.

ALTERAÇÕES COGNITIVAS COMO UMA MANIFESTAÇÃO PRIMÁRIA NA ESQUIZOFRENIA

De forma geral, a esquizofrenia parece estar relacionada a amplo prejuízo cognitivo nos indivíduos acometidos pela doença.^{2,4,6} Tais comprometimentos são primários e não devem ser compreendidos como simples decorrência de sintomas psicóticos agudos ou como resultado de intervenções psicofarmacológicas.²

Em primeiro lugar, o grau de prejuízo em cognição social, funções executivas e velocidade de processamento frequentemente observado durante episódios psicóticos também pode ser observado em indivíduos em remissão ou com controle dos sintomas.⁷⁻⁹

Em segundo lugar, parece haver associação entre déficits neuropsicológicos e vulnerabilidade à esquizofrenia, mesmo na ausência de sintomas.¹⁰ Em um estudo com familiares de primeiro grau, sem sinais de psicose, foi encontrado padrão de prejuízo cognitivo semelhante àquele observado nos pacientes com esquizofrenia.¹¹ Agnew-Blais e Seidman¹² também verificaram um padrão de prejuízos neurocognitivos em familiares de primeiro grau de pacientes com o transtorno, especialmente em QI, habilidade verbal, atenção e memória de trabalho. Mesmo em um estudo longitudinal, pacientes com esquizofrenia que tinham história familiar de psicose apresentaram prejuízo significativo em QI quando comparados a controles ou a pacientes com o transtorno sem precedentes familiares da doença. O desempenho em tarefas de habilidade verbal, atenção e memória de trabalho também foi significativamente diferente entre os grupos, tendo os controles o melhor desempenho, seguidos dos pacientes sem história familiar de psicose; os indivíduos com esquizofrenia com história familiar da doença foram o grupo de pior desempenho.¹³

A vulnerabilidade cognitiva da doença também pode ser observada pelo fato de que memória de trabalho, atenção, funções executivas e velocidade de processamento têm desempenho reduzido em indivíduos acometidos por transtornos do espectro da esquizofrenia.¹⁴ Além disso, crianças não psicóticas com síndrome da deleção 22q11, na qual se acredita haver vulnerabilidade para o desenvolvimento de quadros psicóticos, tendem a apresentar déficits nas funções executivas.¹⁵

Por fim, um aspecto que demonstra o caráter primário das alterações cognitivas na esquizofrenia é o fato de que muitos pacientes apresentam prejuízos cognitivos antes mesmo do início de sintomas psicóticos ou de outras manifestações clínicas.¹⁶ Em outras palavras, o declínio cognitivo parece ser independente do estabelecimento da esquizofrenia e até mesmo precedente a ele.

AS ALTERAÇÕES COGNITIVAS NA ESQUIZOFRENIA SÃO GLOBAIS OU ESPECÍFICAS?

Enquanto o processamento cognitivo global dos pacientes parece ser acometido, dimensões cognitivas específicas parecem ser mais prejudicadas na esquizofrenia.^{1,10} No entanto, há evidências relacionadas a vários domínios da cognição, tais como funções executivas, atenção sustentada, velocidade de processamento, memória episódica, habilidades visuoespaciais,^{10,17,18} cognição social e teoria da mente,¹⁹ memória declarativa e linguagem.⁸ Tais evidências dificultam o estabelecimento de um perfil cognitivo típico da doença.

Além disso, as alterações cognitivas na esquizofrenia podem estar diretamente relacionadas a algumas de suas manifestações clínicas. Por exemplo, falhas na teoria da mente (habilidade de cognição social que permite inferência sobre inten-

ções de terceiros) podem estar associadas ao pronunciamento de quadros paranoides.²⁰ O surgimento de delírios, por sua vez, pode ser entendido a partir do viés atencional dirigido a eventos ou estímulos irrelevantes, aos quais é atribuído significado.²¹

Os diferentes domínios neuropsicológicos apresentam graus variados de acometimento.⁴ Mesholam-Gately e colaboradores⁸ conduziram uma metanálise com indivíduos no primeiro episódio de esquizofrenia, encontrando prejuízos mais pronunciados em velocidade de processamento e em memória verbal imediata.

Estudos comparando sujeitos com esquizofrenia cognitivamente mais preservados do que aqueles com prejuízos mais pronunciados sugerem que perda de substância branca talvez seja responsável pela potencialização e generalização dos déficits cognitivos. A substância cinzenta, por sua vez, estava reduzida em ambos os grupos, configurando potencialmente uma patologia central.²² Portanto, parece que os pacientes com funções neuropsicológicas mais preservadas têm menor comprometimento de substância branca. Os déficits relacionados à perda de substância cinzenta, comum a todos os indivíduos com esquizofrenia, talvez sejam mais sutis.¹⁷ De forma geral, esse padrão diferenciado de alterações morfológicas pode ser uma explicação para a diferenciação entre padrões mais globais e mais específicos nos déficits cognitivos apresentados por pacientes com o transtorno.

ALTERAÇÕES COGNITIVAS NA ESQUIZOFRENIA NO CURSO DA DOENÇA

No que se refere ao curso do perfil cognitivo de indivíduos com esquizofrenia,

o atraso cognitivo em relação a pares da mesma faixa etária parece iniciar-se na infância, sobretudo quanto a habilidade verbal, atenção, memória de trabalho e até mesmo em relação ao QI.¹³ O funcionamento neurocognitivo parece apresentar grande declínio imediatamente antes do início da psicose, podendo ocorrer até mesmo durante a adolescência.¹⁰ As pesquisas divergem, no entanto, quanto à estabilidade de prejuízos ao se compararem os períodos pré e pós-mórbido. Albus e colaboradores²³ encontraram, entre controles e pacientes crônicos ou no primeiro episódio do transtorno, prejuízo neuropsicológico presente anteriormente ao primeiro episódio, o qual permaneceu estável durante o curso inicial. Em contrapartida, MacCabe e colaboradores¹⁷ avaliaram 34 pacientes com média 120 de QI pré-mórbido, entre os quais parte apresentou declínio no funcionamento cognitivo, enquanto outros permaneceram indistinguíveis de controles em todas as medidas cognitivas. Esse estudo sugere, ainda, que prejuízo cognitivo parece não ser um pré-requisito na esquizofrenia, visto que há pacientes que satisfazem os critérios para o transtorno e, ao mesmo tempo, apresentaram funcionamento intelectual pré-mórbido superior.

Miller e colaboradores²⁴ sugerem que os déficits neurobiológicos tenham níveis distintos de atividade ao longo do transtorno. De acordo com os pesquisadores, tais déficits estariam associados ao desenvolvimento da esquizofrenia, sendo mais ativos nos estágios iniciais da doença. Todavia, prejuízos em funções como capacidade inibitória, atenção e cognição social com frequência persistiriam após a remissão dos sintomas. Lewandowski, Cohen e Öngur,¹⁰ por sua vez, sugerem curso relativamente estável para boa parte dos domínios cognitivos. O QI teria curso estável entre o início e o meio da infância, sofrendo leves mudanças duran-

te o início e o meio da idade adulta. Sugere-se que tal padrão reflita anormalidades específicas no desenvolvimento, na neuroplasticidade e na fisiopatologia do transtorno.

PRÁTICA DA AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA DA ESQUIZOFRENIA

A observação clínica informal ou os instrumentos clínicos tradicionais podem não detectar de forma adequada os déficits cognitivos presentes em pacientes com esquizofrenia. É necessário que tarefas específicas sejam empregadas a fim de que a caracterização neuropsicológica seja apurada.² A avaliação neuropsicológica lança mão de uma série de escores em testes. No entanto, tais escores isolados são pouco úteis para o clínico. O neuropsicólogo deve, portanto, relacionar o resultado dos instrumentos

1. ao contexto da história de vida do indivíduo;
2. ao seu comportamento em situações diversas; e
3. a informações provindas de terceiros, amigos, colegas ou familiares.

O objetivo é entender a pessoa avaliada, responder às questões do solicitante e, então, comunicar os resultados.²⁵

Embora não seja um instrumento indicado para fins de diagnóstico nosológico na esquizofrenia, o conhecimento sobre a cognição pode ser útil para o clínico de outras maneiras. Por exemplo, MacCabe¹⁷ sugere que prejuízos em memória de trabalho parecem ser um preditor útil de declínio intelectual após o início da doença entre pacientes com alto QI pré-mórbido.

É importante observar se outras variáveis clínicas estão interferindo no de-

sempenho na avaliação. Se o paciente avaliado está sob uso de medicamento no período das sessões, por exemplo, é possível que isso interfira em seu desempenho. A esse respeito, existem divergências acerca do efeito de antipsicóticos típicos e atípicos na cognição. Há estudos que encontraram associação entre doses mais altas de antipsicóticos e melhor desempenho em muitas tarefas neuropsicológicas.¹⁷ Assim, esse dado deve ser levado em consideração durante a interpretação dos resultados.

O processo de seleção dos domínios neuropsicológicos a serem avaliados e de seus respectivos testes é fundamental para que os resultados da avaliação sejam precisos e úteis. A fim de viabilizar o desenvolvimento de intervenções para o tratamento da esquizofrenia, o National Institute of Mental Health (NIHM), dos Estados Unidos, fomentou uma força-tarefa para definir domínios cognitivos implicados na esquizofrenia e que deveriam ser alvo de avaliação neuropsicológica: cognição social, atenção/vigilância, memória de trabalho verbal e não verbal, aprendizagem verbal e visual, raciocínio e resolução de problemas e velocidade de processamento.² Esses domínios podem ser avaliados a partir da reunião de instrumentos independentes, embora exista uma bateria desenvolvida a partir dessa força-tarefa para avaliação na esquizofrenia, a MATRICS Consensus Cognitive Battery.²⁶ A MCCB foi recentemente validada e padronizada para a população brasileira.²⁷

As alterações cognitivas na esquizofrenia têm fortes implicações para a funcionalidade dos indivíduos² e têm sido apontadas como preditoras fortes e confiáveis de declínio vocacional e da funcionalidade.^{1,8,24} Nesse sentido, a correlação entre alterações cognitivas e funcionalidade parece ser mais forte que aquela entre sintomas psicóticos e funcionalidade.²

REABILITAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA

A reabilitação neuropsicológica compreende uma gama de intervenções cognitivas e comportamentais que buscam oferecer benefícios a pacientes com déficits cognitivos. Tais ganhos têm sido replicados para pacientes com esquizofrenia independentemente dos programas de remediação cognitiva utilizados, do contexto de internação ou ambulatorial, da idade do paciente ou da presença de reabilitação psiquiátrica concomitante, mesmo que com efeitos pequenos ou moderados.²⁸ Entre as intervenções pelas quais a reabilitação cognitiva tem sido empregada na esquizofrenia, a terapia de remediação cognitiva (TRC), que tem como alvo a generalização e a estabilização dos ganhos cognitivos, tem recebido atenção em uma série de pesquisas.²⁹

Acredita-se que o componente de remediação cognitiva afete variáveis clínicas, neuropsicológicas e psicossociais. Em uma pesquisa investigando a terapia psicológica integrada de Brenner (TPI), Vita e colaboradores³⁰ encontraram efeito significativo da remediação cognitiva na gravidade de sintomas negativos e totais, nas funções de memória de trabalho e verbal e em variáveis de funcionamento psicossocial. A efetividade da remediação cognitiva também foi replicada quanto a aprendizado e memória avaliados ao final da intervenção baseada no programa NEAR, que envolve treinamento cognitivo e grupos de psicoeducação uma vez por semana, por 10 semanas. Sugere-se que 21% da variância da melhora do funcionamento psicossocial possam ser explicados por ganhos em memória e aprendizado postergado.³¹ A remediação cognitiva tem apresentado impactos significativos em funcionalidade, principalmente se combinada à reabilitação psiquiátrica. Portanto, seu benefício se localiza não só nos ganhos em desempenho

cognitivo como também no funcionamento geral dos pacientes.²⁸

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O perfil neuropsicológico da esquizofrenia é caracterizado por déficits em diversos domínios cognitivos, agravados por perdas neurais. Tais déficits parecem ser anteriores ao transtorno e independentes dele e de sintomas psicóticos. O declínio de funcionalidade dos pacientes está associado e pode ser predito por tais prejuízos neuropsicológicos, salientando a importância de intervenções nesse sentido.

Não há consenso sobre um perfil cognitivo específico na esquizofrenia, havendo uma variedade de funções possivelmente afetadas no transtorno. Tais funções apresentariam atraso desde a infância, seguindo provavelmente um curso pouco variável ao longo da doença.

Na esquizofrenia, a avaliação neuropsicológica não apresenta finalidade de diagnóstico nosológico, mas pode ser útil para compreensão de questões relacionadas ao prognóstico, sugestão de conduta e planejamento de reabilitação cognitiva. Os pacientes com esquizofrenia, hoje, podem usufruir de ganhos em funcionalidade e de melhor desempenho cognitivo como fruto de técnicas bem fundamentadas de reabilitação cognitiva e tratamento complementar ao farmacológico.

REFERÊNCIAS

1. Irani F, Kalkstein S, Moberg EA, Moberg PJ. Neuropsychological Performance in Older Patients With Schizophrenia: A Meta-Analysis of Cross-sectional and Longitudinal Studies. *Schizophr Bull.* 2011;37(6):1318–26.
2. Green MF, Nuechterlein KH, Gold JM, Barch DM, Cohen J, Essock S, et al. Approaching a consensus cognitive battery for clinical trials in schizophrenia: The NIMH-MATRICES conferen-

- ce to select cognitive domains and test criteria. *Biol Psychiatry*. 2004;56(5):301-7.
3. Malloy-Diniz LF, Abreu N, Bertola L, Fuentes D, Antunes AM, de Paula JJ, et al. O exame neuropsicológico do idoso. In: Malloy-Diniz LF, Fuentes D, Consenza RM, Organizadores. *Neuropsicologia do envelhecimento: uma abordagem multidimensional*. Porto Alegre: Artmed; 2013. p. 243-64.
 4. Heinrichs RW, Zakzanis KK. Neurocognitive deficits in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology*. 1998;12(3):426-45.
 5. Meier MH, Caspi A, Reichenberg A, Keefe RSE, Fisher HL, Harrington H, et al. Neuropsychological Decline in Schizophrenia From the Premorbid to the Postonset Period: Evidence From a Population-Representative Longitudinal Study. *Am J Psychiatry*. 2014;171(1):91-101.
 6. Nestor PG, Kubicki M, Nakamura M, Niznikiewicz M, Levitt JJ, Shenton ME, et al. Neuropsychological variability, symptoms, and brain imaging in chronic schizophrenia. *Brain Imaging and Behavior*. 2013;7(1):68-76.
 7. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders [electronic source]: DSM-5*. 5th ed. Arlington: APA; 2013.
 8. Mesholam-Gately RI, Giuliano AJ, Goff KP, Faraone SV, Seidman LJ. Neurocognition in first-episode schizophrenia: A meta-analytic review. *Neuropsychology*. 2009;23(3):315-36.
 9. Nuechterlein KH, Asarnow RF, Subotnik KL, Fogelson DL, Ventura J, Torquato R, et al. Neurocognitive vulnerability factors for schizophrenia: convergence across genetic risk studies and longitudinal trait/state studies. In: Lenzenweger ME, Dworkin RH. *Origins and Development of Schizophrenia: Advances in Experimental Psychopathology*. Washington: APA; 1998. p. 299-327.
 10. Lewandowski KE, Cohen BM, Öngür D. Evolution of neuropsychological dysfunction during the course of schizophrenia and bipolar disorder. *Psychol Med*. 2011;41(2):225-41.
 11. Green MF. Backward masking performance in unaffected siblings of schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry*. 1997;54(5):465-72.
 12. Agnew-Blais J, Seidman LJ. Neurocognition in youth and young adults under age 30 at familial risk for schizophrenia: A quantitative and qualitative review. *Cogn Neuropsychiatry*. 2013;18(1-2):44-82.
 13. Seidman LJ, Cherkertzian S, Goldstein JM, Agnew-Blais J, Tsuang MT, Buka SL. Neuropsychological performance and family history in children at age 7 who develop adult schizophrenia or bipolar psychosis in the New England Family Studies. *Psychol Med*. 2013;43(1):119-31.
 14. Robinson LJ, Nicol Ferrier I. Evolution of cognitive impairment in bipolar disorder: a systematic review of cross-sectional evidence. *Bipolar Disord*. 2006;8(2):103-16.
 15. Lewandowski KE, Shashi V, Berry PM, Kwapił TR. Schizophrenic-like neurocognitive deficits in children and adolescents with 22q11 deletion syndrome. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2007;144B(1):27-36.
 16. Davidson M, Reichenberg A, Rabinowitz J, Weiser M, Kaplan Z, Mark M. Behavioral and intellectual markers for schizophrenia in apparently healthy male adolescents. *Am J Psychiatry*. 1999;156(9):1328-35.
 17. MacCabe JH, Brébion G, Reichenberg A, Ganguly T, McKenna PJ, Murray RM, et al. Superior intellectual ability in schizophrenia: Neuropsychological characteristics. *Neuropsychology*. 2012;26(2):181-90.
 18. Nieto RG, Castellanos FX. A Meta-analysis of neuropsychological functioning in patients with early onset schizophrenia and pediatric bipolar disorder. *J Clin Child Adolesc Psychol*. 2011;40(2):266-80.
 19. Bora E, Fornito A, Radua J, Walterfang M, Seal M, Wood SJ, et al. Neuroanatomical abnormalities in schizophrenia: A multimodal voxelwise meta-analysis and meta-regression analysis. *Schizophr Res*. 2011;127(1-3):46-57.
 20. Chan KKS, Chen EYH. Theory of mind and paranoia in schizophrenia: A game theoretical investigation framework. *Cogn Neuropsychiatry*. 2011;16(6):505-29.
 21. Ilankovic LM, Allen PP, Engel R, Kambeitz J, Riedel M, Müller N, et al. Attentional modulation of external speech attribution in patients with hallucinations and delusions. *Neuropsychologia*. 2011;49(5):805-12.
 22. Wexler BE, Zhu H, Bell MD, Nicholls SS, Fulbright RK, Gore JC, et al. Neuropsychological near normality and brain structure abnormality in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2009;166(2):189-95.
 23. Albus M, Hubmann W, Mohr F, Hecht S, Hinterberger-Weber P, Seitz NN, et al. Neurocognitive functioning in patients with first-episode schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2006;256(7):442-51.
 24. Miller TJ, McGlashan TH, Woods SW, Stein K, Driesen N, Corcoran CM, et al. Symptom assessment in schizophrenic prodromal states. *Psychiatr Q*. 1999;70(4):273-87.
 25. Lezak MD. *Neuropsychological Assessment*. 4th ed. New York: Oxford University Press; 2004.
 26. Nuechterlein K, Green M, Kern R, Baade L, Barch D, Cohen J, et al. The MATRICS Consensus Cognitive Battery, part 1: test selection, reliability, and validity. *Am J Psychiatry*. 2008;165(2):203-13.

27. Pegoraro LF, Ceará A, Fuentes D. Neuropsicologia das psicoses. In: Fuentes D, Malloy-Diniz LF, Camargo CH, Consenza RM. Neuropsicologia: teoria e prática 2. ed. Porto Alegre: Artmed; 2014. p. 432.
28. McGurk SR, Twamley EW, Sitzer DI, McHugo GJ, Mueser KT. A Meta-Analysis of Cognitive Remediation in Schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2007;164(12):1791–802.
29. Wykes T, Huddy V, Cellard C, McGurk SR, Czobor P. A Meta-Analysis of Cognitive Remediation for Schizophrenia: Methodology and Effect Sizes. *Am J Psychiatry*. 2011;168(5):472-85.
30. Vita A, De Peri L, Barlati S, Cacciani P, Cisi M, Deste G, et al. Psychopathologic, neuropsychological and functional outcome measures during cognitive rehabilitation in schizophrenia: A prospective controlled study in a real-world setting. *Eur Psychiatry*. 2011;26(5):276–83.
31. Lee RSC, Redoblado-Hodge MA, Naismith SL, Hermens DF, Porter MA, Hickie IB. Cognitive remediation improves memory and psychosocial functioning in first-episode psychiatric out-patients. *Psychol Med*. 2013;43(6):1161–73.

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

Primeiro episódio psicótico

Marina Dyskant Mochcovitch

INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, tem-se observado o surgimento de programas ao redor do mundo objetivando a intervenção precoce na psicose. O primeiro episódio psicótico (PEP) é sempre um desafio para os médicos e um acontecimento, muitas vezes, traumático para pacientes e familiares.¹ Há evidências crescentes de que o diagnóstico e o tratamento precoces podem melhorar de forma significativa o prognóstico da doença.²

Por definição, o PEP caracteriza-se por um período de ao menos uma semana com presença de um ou mais dos sintomas a seguir: delírios, alucinações, desorganização do pensamento, alteração importante da psicomotricidade e comportamento desorganizado ou bizarro associado a prejuízo de funcionamento. O episódio deve ser inédito, e não pode ter havido remissão do quadro desde o início dos sintomas.^{1,3}

No momento da avaliação inicial, uma vasta gama de hipóteses diagnósticas pode ser levantada para justificar o quadro clínico, incluindo doenças psiquiátricas, neurológicas, outras condições médicas gerais ou, ainda, uso de substâncias psicoativas.³ São também diversos os transtor-

nos psiquiátricos que podem cursar com um PEP, com sintomatologia e evolução diferenciadas.³

Portanto, a abordagem desse episódio exige o cuidado de não se rotular o paciente com diagnósticos psiquiátricos precipitados, mas deve-se estar atento à intervenção precoce, daí ser um momento tão delicado da prática clínica.

O PERÍODO PRÉ-PSICÓTICO OU DE RISCO PARA PSICOSE

Os pacientes que desenvolverão quadros psicóticos apresentam sintomas prodrômicos como humor deprimido, ansiedade, alterações de sono e isolamento social. Porém, o conceito de sintomas prodrômicos é retrospectivo, e, nos últimos 15 anos, tem havido um interesse crescente na detecção precoce de pacientes em risco de psicose, buscando-se a identificação de variáveis preditoras e marcadores de vulnerabilidade para psicose de maneira prospectiva.

Assim, foram desenvolvidos critérios para a identificação de indivíduos com risco iminente de desenvolvimento de um primeiro episódio de psicose em um período curto de tempo.²

Esses sujeitos identificados com alto risco de desenvolvimento de psicose têm sido chamados de indivíduos com “risco muito alto” (*ultra high risk – UHR*), “alto risco clínico” (*clinical high risk*) ou “síndrome do risco para psicose” (*risk syndrome for psychosis*). Esses critérios incluem sintomas psicóticos positivos atenuados, sintomas psicóticos autolimitados de curta duração e história familiar de esquizofrenia^{2,4} (Quadro 9.1). Embora sintomas negativos não estejam entre os critérios selecionados para a identificação de indivíduos com alto risco de desenvolvimento de PEP, observa-se que sintomas negativos atenuados geralmente surgem no início do quadro prodromático.⁵

Uma recente metanálise mostrou que os critérios UHR mostram taxas de conversão para psicose de 21,7% em 1 ano e de 31,5% em 3 anos.⁶

Outra abordagem para a avaliação de pacientes em risco de psicose é aquela que avalia os chamados “sintomas básicos”, que são sintomas cognitivos autopercebidos, como distraimentos, interferência no pensamento, distúrbio de compreensão de linguagem e expressão da fala, etc. Apresentam taxa de conversão para psicose de 34,9% em 3 anos.^{7,8} Vêm sendo testados diversos modelos unindo esses dois grupos de critérios acrescidos de testagens neuropsicológicas para aumentar a capacidade de predição de conversão, mas ainda não

há consenso na literatura a respeito de um modelo ideal a ser implantado globalmente.⁶

PSICOSE OU ESQUIZOFRENIA?

De preferência, a avaliação do paciente com PEP deve ser essencialmente clínica e não baseada apenas nos critérios dos sistemas de classificação mais usados, como o *Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais* (DSM-5) ou a *Classificação internacional de doenças e problemas relacionados à saúde* (CID-10). A relativa inespecificidade dos sintomas do PEP e a pouca consistência clínica motivam essa abordagem, preferindo os autores utilizar o termo “psicose”, genericamente, em vez de um diagnóstico nosológico específico.

A avaliação de 500 pacientes em PEP na Itália e nos Estados Unidos apresenta a seguinte prevalência de diagnósticos nosológicos: transtorno bipolar 46,2%, episódio depressivo com sintomas psicóticos 16,1%, episódio psicótico sem outra especificação (SOE) 13,2%, esquizofrenia 9,6% e outros diagnósticos 15,6%,⁹ enquanto outros estudos encontraram prevalência maior de esquizofrenia e outras psicoses não afetivas.¹⁰

Na prática, o diagnóstico nosológico específico vai exigir o acompanhamento evolutivo.

QUADRO 9.1 Critérios de risco muito alto (UHR) para psicose

1. Sintomas psicóticos atenuados (subliminares) nos últimos 12 meses.
2. Sintomas psicóticos intermitentes autolimitados e curtos com resolução espontânea nos últimos 12 meses.
3. Grupo de traços: vulnerabilidade genética presumida para transtorno psicótico (personalidade esquizotípica ou história familiar de transtorno psicótico em um parente de primeiro grau) e baixo funcionamento persistente por pelo menos um mês nos últimos 12 meses.

O USO DE SUBSTÂNCIAS PSICOATIVAS NO PEP

Diante de pacientes apresentando PEP, é fundamental a identificação do uso de substâncias, como álcool, *Cannabis*, cocaína ou anfetaminas. O abuso de tais substâncias pode apresentar relação causal com o desencadeamento do episódio psicótico, assim como influenciar na apresentação do quadro clínico, na evolução e no prognóstico do paciente.^{11,12}

Os sintomas psicóticos podem surgir tanto no período de intoxicação quanto no de abstinência dessas substâncias ou, ainda, iniciar transtornos psicóticos crônicos relacionados ao uso destas.¹¹

A prevalência de abuso de substâncias entre pacientes apresentando PEP é elevada e vem crescendo cada vez mais ao longo dos últimos anos. O uso de múltiplas drogas é a regra, sendo as drogas de abuso mais frequentes o álcool e a *Cannabis*, com predomínio de homens sobre mulheres.¹¹

Jovens usuários de *Cannabis* apresentam maior chance de exibir sintomas psicóticos (razão de chances [OR] = 2,76, intervalo de confiança [IC] 95% = 1,18 – 6,47), e, na população de alto risco para esquizofrenia, esse quadro pode ser precipitado pelo uso da droga de forma dose-dependente (RR = 6, IC 95% = 4 – 8,9).¹³ O quadro clínico apresentado durante o PEP desencadeado por uso de *Cannabis* pode se dar com mais sintomas positivos (presença de delírios e alucinações mais intensos) do que em pacientes com transtornos psicóticos primários, como esquizofrenia (F = 4,01, P = 0,04), além de mais sintomas depressivos (F = 10,60, P = 0,001) e menor idade de início (22±4 anos vs. 25±6 anos; p < 0,001).¹²

O uso abusivo de estimulantes como metanfetamina e cocaína também pode provocar sintomas psicóticos, mesmo que,

na maioria das vezes, de forma transitória.^{14,15} O uso de anfetaminas é comum entre mulheres jovens visando o emagrecimento, além do uso recreativo pela população jovem em geral, como psicoestimulante. A evolução para quadros psicóticos crônicos torna-se mais provável em pacientes com algum fator de maior vulnerabilidade, como uso precoce e mais intenso da droga, presença de traços esquizoides ou esquizotípicos de personalidade, história familiar de esquizofrenia (achados todos estatisticamente significativos – p < 0,05), além de história pregressa de depressão (OR = 4,3, IC 95% = 1,7 a 10,6) ou de dependência alcoólica (OR = 2,2, IC 95% = 1,3 a 3,7).¹⁵ Foi proposto, ainda, o modelo de sensibilização como hipótese para justificar a cronicização do quadro psicótico em pacientes em uso de estimulantes.¹¹ De acordo com esse modelo, com a repetição do uso, doses cada vez menores de estimulantes poderiam provocar sintomas psicóticos, levando à instalação do transtorno psicótico de longa duração.

A psicose induzida por álcool também tem influência da intensidade e duração do uso, sendo mais frequente em pacientes com uso de início precoce e classe social menos favorecida.¹⁶ O quadro caracteriza-se por alucinações auditivas, geralmente de conteúdo depreciativo, sendo os delírios menos comuns.¹¹ Em geral, a psicose induzida por álcool resolve-se dentro de mais ou menos uma semana, porém pode permanecer caso o uso de álcool não seja interrompido.¹⁷

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL COM QUADROS ORGÂNICOS

Antes de se atribuir o episódio psicótico a algum transtorno psiquiátrico ou ao uso de substância psicoativa, deve-se ter em

mente que, ao nos depararmos com pacientes que se apresentam pela primeira vez com sintomas psicóticos, podemos estar diante de uma manifestação clínica de quadros orgânicos. A exclusão desses quadros é essencial, já que, por vezes, o paciente pode apresentar risco de vida, consistindo em emergências médicas.

A primeira hipótese a ser avaliada é se o episódio psicótico apresentado se trata de um quadro de *delirium*.¹⁸ O *delirium* é uma síndrome psico-orgânica aguda caracterizada por oscilações do nível de consciência e da atenção que, muitas vezes, se associam a delírios e alucinações ou ilusões. A modalidade sensorial mais comumente envolvida é a visual (p. ex., visão de vultos, deturpação de estímulos visuais, como ver uma cobra onde há, na realidade, o equipo de soro fisiológico, ou zoopsias, isto é, ver pequenos animais em seu campo visual ou no corpo). As ideias delirantes de cunho persecutório são as mais frequentes, na maioria das vezes pouco sistematizadas e de caráter transitório.¹⁸ O *delirium* sempre será secundário a alterações do funcionamento e metabolismo cerebrais, que, por sua vez, podem tanto surgir no processo natural de envelhecimento como ser precipitadas por uma série de situações patológicas, como, por exemplo, desidratação ou desnutrição, quadros infecciosos, hipo ou hiperglicemia, hipo ou hipertireoidismo, alterações do equilíbrio hidrolítico, pós-operatório de cirurgias de grande porte ou doenças sistêmicas graves preexistentes. Indivíduos com demência já instalada ou com deficiências sensoriais estão mais predispostos a apresentar *delirium*, assim como pacientes hospitalizados. A polifarmácia e algumas drogas específicas, como medicações anticolinérgicas (p. ex., prometazina, antidepressivos tricíclicos), também são precipitantes importantes de *delirium*. Desse modo, por estar com frequência associado a causas potencialmente fatais, esse

quadro é sempre uma emergência médica.¹⁸ Mais da metade dos pacientes com *delirium*, no momento do atendimento em pronto-socorro, é internada, e aqueles que não o são apresentam maior índice de mortalidade nos meses seguintes (14% vs. 8% para pacientes sem diagnóstico de *delirium*, $p = 0,20$).¹⁸

Podem-se ressaltar como características importantes que diferenciam o *delirium* de transtornos psicóticos primários a instalação aguda do quadro e a flutuação do nível de consciência ou da atenção, podendo envolver sonolência, desorientação ou excessiva distração, assim como os próprios sintomas psicóticos, que também se apresentam instáveis no tempo. Como já dito, as alucinações ou ilusões visuais também são mais comuns no *delirium* do que nos quadros psicóticos primários, ao contrário das alucinações auditivas.¹⁸ O eletrencefalograma (EEG) pode ser um exame útil na diferenciação entre *delirium* e transtornos psicóticos primários, já que no primeiro caso ocorre lentificação do ritmo de base.¹⁸

Algumas doenças neurológicas também podem se manifestar com sintomas psicóticos, sendo as mais comuns a doença de Parkinson (DP) e a epilepsia. A psicose na DP pode se dar tanto pela própria doença como ser induzida pelo uso da L-Dopa.¹⁹ Os sintomas mais frequentes são as alucinações visuais, ocorrendo em 16 a 37% dos casos de pacientes com DP, seguidas das alucinações auditivas e de delírios de cunho persecutório.²⁰ As alucinações visuais tendem a ser complexas e bem definidas, como imagens de animais, objetos ou seres humanos, o que raramente ocorre em pacientes com transtorno psicótico primário.²¹

Pacientes epiléticos podem apresentar episódios psicóticos após uma ou mais crises convulsivas (psicose pós-ictal – dentro de uma semana após as crises) ou em períodos distantes das crises convul-

sivas, com distância maior de uma semana da última delas (psicose interictal).²² A psicose pós-ictal resolve-se em até um mês,²³ porém sua duração média é de 70 horas, apresentando-se com sintomas polimórficos (alucinações, delírios de grandeza, persecutórios, somáticos ou místicos, catatonia ou sintomas afetivos, como depressão ou mania).²³ Um aspecto diferencial importante entre a psicose pós-ictal e a psicose primária é a alteração eletrencefalográfica que se mantém presente, sendo o foco temporal o mais comumente associado.^{22,23} Já a psicose interictal parece se alternar com as crises convulsivas, de modo que, quando estas ocorrem, a psicose tende a cessar.^{22,23} Sua duração é de dias a semanas, podendo acontecer pródromos com sintomas de ansiedade e insônia,^{22,23} e a apresentação clínica é muito semelhante à psicose pós-ictal, de maneira que pode ser difícil diferenciá-las.

O traumatismo craniocéfálico (TCE) pode se segir de alterações comportamentais e sintomas psicóticos não associados a nenhum outro transtorno psiquiátrico.²⁴ Delírios e alucinações podem surgir, em média, após quatro anos do TCE, de modo que a relação com este nem sempre fica clara no momento da apresentação do quadro, levando a confusão diagnóstica. Dos pacientes com psicose pós-TCE, 65% apresentavam lesões temporais na tomografia computadorizada ou na ressonância magnética, sendo as lesões frontais as segundas mais comuns.²⁴

Também algumas doenças sistêmicas podem se manifestar com sintomas psiquiátricos, por vezes, até mesmo, isolados. As síndromes paraneoplásicas, mais especialmente a encefalite límbica, são um exemplo. A encefalite límbica é caracterizada por instalação abrupta de sintomas psiquiátricos e/ou neurológicos, como alteração comportamental, alucinações, perda de memória recente, anosmia,

entre outros.^{25,26} É mediada pela ação autoimune de anticorpos antineuronais na região do lobo temporal, sendo o anti-HU associado com mais frequência, relacionado ao câncer de pulmão de pequenas células.^{25,26} Recentemente, anticorpos antirreceptor NMDA associados ao teratoma ovariano também foram identificados como mediadores de encefalite paraneoplásica manifestada com episódio psicótico de instalação aguda.²⁷ Nesses casos, após o quadro psiquiátrico inicial, é comum a deterioração neurológica caso não seja adequadamente identificado e revertido, e, mesmo assim, a resposta muitas vezes é lenta, e recaídas são possíveis.²⁶ Quadros infecciosos como aids e neurosífilis também devem ser pensados no diagnóstico diferencial do primeiro episódio psicótico.^{28,29} Episódios psicóticos em pacientes soropositivos podem ocorrer associados ou não a alteração cognitiva característica de *delirium*.^{28,29} Quando não associados a *delirium*, a fisiopatologia dos sintomas psicóticos na aids não está totalmente definida, podendo estes ser causados pelo próprio vírus (como nos quadros de demência por HIV), pelos fármacos utilizados, como o efavirenz,²⁹ ou até mesmo desencadeados após a notícia de contaminação.²⁸ Por último, o diagnóstico de lupus eritematoso sistêmico (psicose lúpica) também deve ser descartado diante do paciente apresentando PEP.³⁰

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

De modo geral, o diagnóstico do PEP é essencialmente clínico.

A possibilidade de que sinais e sintomas de um primeiro episódio psicótico representem a ocorrência de uma doença clínica ou neurológica impõe a necessidade de um diagnóstico diferencial adequado. É fundamental que sejam realizados uma avaliação clínica detalhada e um exame físico extensivo, incluindo

uma avaliação neurológica básica, para que se possam definir quais exames laboratoriais ou de imagem devem ser solicitados para excluir as possíveis causas orgânicas. Se for suspeitada a presença de *delirium*, a realização de exames complementares é fundamental para a investigação de sua provável causa (hemograma, eletrólitos, bioquímica, raio X de tórax, etc.).²⁷ A apresentação psicótica de um quadro epilético, especialmente com foco temporal, deve ser suspeitada, sobretudo em pacientes com história de crises convulsivas prévias ou diagnóstico corrente de epilepsia.²³ No entanto, a indicação de EEG na primeira avaliação do PEP não é bem definida, sendo fundamental que exista uma suspeita clínica clara para que haja a indicação de realização desse exame no contexto da emergência psiquiátrica.³¹

Da mesma forma, a realização de exames de neuroimagem para a exclusão de causa orgânica de um PEP deve limitar-se a situações em que e a causalidade neurológica é provável (p. ex., TCE) ou a idosos, quando a presença de uma lesão cerebrovascular aguda deve ser descartada (p. ex., acidente vascular encefálico).³²

O exame toxicológico de urina para avaliação de substâncias psicoativas é recomendado e deve ser realizado sempre que possível.¹¹

Quanto ao diagnóstico por imagem, evidências crescentes apontam que alterações de estruturas cerebrais ocorrem em pacientes em PEP e que algumas dessas alterações evoluem, sobretudo nos anos iniciais após o surgimento do quadro psicótico. Crespo-Facorro e colaboradores³² observaram menor espessura cortical de forma difusa em pacientes em PEP em comparação a indivíduos saudáveis pareados para idade, gênero e alfabetização. Também ocorre perda precoce de volume do hipocampo bilateralmente em pacientes em PEP em comparação a

indivíduos saudáveis, não havendo diferenças significativas de volume dessa estrutura entre pacientes em PEP e com esquizofrenia crônica.³³ Em outro estudo, conduzido por van Veelen e colaboradores,³⁴ os autores observaram uma disfunção do córtex pré-frontal dorsolateral em pessoas em PEP que nunca fizeram uso de antipsicóticos. Outro estudo, realizado com tomografia por emissão de pósitrons (PET), observou ativação anormal do córtex pré-frontal dorsolateral durante tarefas cognitivas em pessoas em PEP e essa alteração pode estar associada à transição para o quadro psicótico.³⁵ Esses estudos são compatíveis com a perspectiva de que ocorre uma hipofrontalidade na esquizofrenia, mais bem observada diante de tarefas cognitivas que requerem a ativação do lobo frontal. Também se observam alterações da conectividade cerebral (substância branca) em pacientes em PEP, envolvendo principalmente tratos frontotemporais. Além disso, foram encontradas associações entre déficits em função executiva e motora de pacientes em PEP e redução da integridade de substância branca no principal fascículo que conecta os córtices frontal e temporal.³⁵

Do mesmo modo, não existem marcadores bioquímicos que possam ser utilizados na prática clínica para auxiliar o diagnóstico de PEP. Na esfera de pesquisa, no entanto, alguns marcadores podem ser identificados: pacientes em PEP evidenciam aumento de dano oxidativo medido por meio da menor concentração de glutatona e aumento da peroxidação lipídica,³⁶ assim como redução dos níveis de *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF), sendo este último recuperado após uso de antipsicótico.³⁷

AS FUNÇÕES COGNITIVAS NO PEP

Atualmente, a disfunção cognitiva é vista como um fator central na esquizofre-

nia. Pacientes com o transtorno mostram importantes déficits cognitivos se comparados a indivíduos saudáveis.³⁸ Estudar a função cognitiva no PEP é importante para avaliar se o déficit cognitivo é uma disfunção que está na base do desenvolvimento do transtorno ou se é uma consequência da evolução crônica da doença ou do uso de medicações de longo prazo.

Em uma revisão sistemática realizada por Aas e colaboradores, pacientes em PEP apresentaram déficit cognitivo global (teste de QI) quando comparados a sujeitos saudáveis, com tamanho de efeito médio entre os estudos de 1,71.³⁸ Quando as diferentes funções cognitivas foram avaliadas separadamente, a memória verbal foi a função que se apresentou mais deficitária em relação aos controles saudáveis, com tamanho de efeito médio entre os estudos de 2,10, seguida pela função executiva, com 1,86.³⁸ Desse modo, esses autores, como diversos outros, sugerem que as disfunções cognitivas são precoces e fundamentais no desenvolvimento da esquizofrenia, e não apenas consequências da cronicidade da doença.

Os fatores cognitivos também estão associados a predição de remissão e desfecho funcional dos pacientes com PEP.^{39,40} Um estudo norueguês mostrou que a função atenção é associada a remissão dos sintomas e ao nível de funcionamento social, e a função memória de trabalho é associada ao funcionamento social.⁴⁰

TRATAMENTO

Importância da intervenção precoce

Diversos estudos e consensos de centros especializados vêm destacando a importância do tratamento precoce para a psicose.^{3,41}

Entende-se como tratamento precoce o conjunto de medidas terapêuticas in-

tensivas para a abordagem do quadro de PEP, o que incluiria o tratamento farmacológico associado à reabilitação psicossocial e à intervenção familiar.⁴¹

De acordo com a revisão sistemática de Marshall e colaboradores,³ o período mais longo de psicose não tratada estaria associado a aumento total de sintomas e, em especial, dos positivos, além de pior funcionamento global e qualidade de vida, com menor probabilidade de atingir a remissão. Além desse benefício a curto prazo (no período de até dois anos após o episódio), também se pode dizer que há benefício no tratamento precoce intensivo do PEP em longo prazo, com redução de reagudizações do quadro e dos custos para os sistemas de saúde.^{42,43}

Em uma metanálise, Perkins e colaboradores mostram que a relação entre desfecho clínico e tempo de psicose sem tratamento parece ser um preditor independente de outros fatores, como funcionamento pré-mórbido e início insidioso.⁴⁴

O tratamento farmacológico do PEP

A eficácia dos antipsicóticos na redução da sintomatologia aguda do episódio psicótico já é bem estabelecida, com resultados que variam entre 40 e 60%, tanto para os antipsicóticos típicos (primeira geração) como para os atípicos (segunda geração) (Tab. 9.1).⁴⁵

Também existe evidência de que o uso desses fármacos *reduz a recidiva* nos primeiros anos após o início da psicose, particularmente quando o diagnóstico é de esquizofrenia, e devem, assim, ser mantidos nessa fase.

Apesar das diferenças no perfil de efeitos colaterais, metanálises de ensaios clínicos com pacientes com esquizofrenia falham em demonstrar a superioridade de eficácia dos antipsicóticos atípicos quando comparados aos antipsicóticos típicos ou de primeira geração.

Com o objetivo de realizar tal comparação, Crossley e Constante⁴⁶ conduziram uma metanálise que incluiu 15 ensaios clínicos randomizados. Destes, nove utilizaram risperidona como o antipsicótico atípico; sete utilizaram a olanzapina; dois, a quetiapina; e dois, a clozapina. Um estudo utilizou amisulprida e ziprasidona. Dos 15 estudos analisados por Crossley e Constante, 12 utilizaram o haloperidol como antipsicótico típico, e os outros três estudos utilizaram a clorpromazina, o zuclopentixol oral e a sulpirida. Como resultado, não houve diferença significativa quanto à eficácia, e foi encontrada menor tendência à descontinuação do fármaco com os antipsicóticos atípicos do que com os típicos, porém tal diferença não foi estatisticamente significativa (OR = 0,73, IC 95% = 0,44 a 1,21). Pacientes em uso de antipsicóticos atípicos apresentaram, como esperado, menos efeitos extrapiramidais, porém obtiveram maior ganho de peso (diferença média de 2 kg).⁴⁶

Portanto, o risco cardiometabólico introduzido com o uso dos antipsicóticos

atípicos em longo prazo deve ser pesado no tratamento do PEP, considerando que muitos desses pacientes evoluirão com transtornos psicóticos crônicos. Já os antipsicóticos típicos apresentam maior risco de discinesia tardia.⁴⁶

De forma geral, as diretrizes internacionais tendem a priorizar os antipsicóticos atípicos no tratamento do PEP,⁴² por considerá-los de melhor tolerabilidade. Porém, na prática clínica, deve-se avaliar caso a caso, considerando-se principalmente o custo elevado da nova geração de antipsicóticos quando comparados aos mais antigos.

Estudos controlados avaliaram que, em pacientes com PEP, a clozapina deve ser considerada como opção terapêutica em casos refratários a outros antipsicóticos de primeira escolha.⁴⁷ Apesar das evidências de eficácia superior em alguns estudos controlados, a necessidade de monitoramento frequente em função do risco hematológico grave (agranulocitose) dificulta o uso da clozapina como primeira linha de escolha no tratamento desses pacientes.

Tabela 9.1

Descrição dos principais antipsicóticos utilizados no primeiro episódio psicótico

Alguns antipsicóticos comuns	Dose de início, dose terapêutica (mg/dia)	Principais efeitos colaterais
Haloperidol	1,5-10; 1,5-20	EEPs
Clorpromazina	25-100; 300-600	Sedação, efeitos anticolinérgicos, hipotensão postural, EEPs
Clozapina	12,5-25; 300-900 (pouco usada no PEP)	Sedação, convulsão, agranulocitose, ganho de peso, diabetes tipo II, dislipidemia
Risperidona	0,5-2; 2-8	Hiperprolactinemia, EEPs em doses altas
Olanzapina	2,5-10; 5-20	Ganho de peso, dislipidemia, diabetes tipo II, sedação
Quetiapina	25-100; 300-800	Sedação
Amisulprida	200-800; 200-800	Hiperprolactinemia, EEPs em doses altas
Aripiprazol (inicialmente)	5-10; 10-30	Náusea, cefaleia, insônia, agitação

PEP: primeiro episódio psicótico, EEPs: efeitos extrapiramidais.

Fonte: Lieberman e colaboradores.⁴⁵

Com relação à duração do tratamento, apesar de não existir um consenso, as pesquisas apontam para a manutenção da farmacoterapia por no mínimo um ano (nesse caso, estamos considerando que houve remissão completa dos sintomas dentro desse período). Outras falam em manter durante o “período crítico”, que seria de 2 a 5 anos após a estabilização do quadro, com avaliação individual de resposta, efeitos colaterais, vontade do paciente, entre outros fatores, para a determinação da suspensão ou não do fármaco.^{41,48}

Intervenções psicossociais

As intervenções psicossociais habitualmente utilizadas para o PEP incluem:

1. psicoterapia individual;
2. terapia familiar;
3. intervenção ocupacional e vocacional.

A terapia cognitivo-comportamental é a abordagem psicoterápica mais estudada. Visa o desenvolvimento de estratégias

de *coping* e a redução dos impactos negativos da doença, como isolamento social, depressão comórbida, desmoralização, prejuízos na atividade laboral, risco de auto e heteroagressividade e risco de uso de substâncias.⁴¹

A terapia familiar apresenta resultados favoráveis, sobretudo quanto à redução das reinternações.⁴¹

Os serviços de intervenção precoce na psicose geralmente incluem, ainda, apoio de natureza educacional, ocupacional e laboral. Killackey e colaboradores mostraram que é possível haver melhor colocação no mercado e manutenção de empregos para pacientes com estratégias de “empregos assistidos”.⁴⁹

Em países como a Dinamarca, a Austrália e a Inglaterra, serviços específicos de atendimento ao PEP vêm sendo criados visando a intervenção precoce e integral para esses pacientes. Essa abordagem global tem apresentado^{3,41,48} melhora na qualidade de vida e do funcionamento social, menor taxa de internações, melhor *insight* e menos comportamentos de autoagressão (Quadro 9.2).

QUADRO 9.2 Intervenção precoce no primeiro episódio psicótico – resumo das intervenções terapêuticas utilizadas em serviços especializados

- Doses mínimas eficazes de antipsicóticos (típicos vs. atípicos)
- Modelo assertivo de tratamento com um coordenador de cuidados
- Facilidade de acesso aos cuidados psiquiátricos diferenciados
- Terapia cognitivo-comportamental
- Psicoeducação do paciente e da família
- Orientação educacional e vocacional

Fonte: Com base em Coentre, Levy e Figueira.⁴¹

REFERÊNCIAS

1. Reed SI. First-episode psychosis: a literature review. *Int J Ment Health Nurs*. 2008;17(2):85–91.
2. Yung AR, Nelson B, Stanford C, Simmons MB, Cosgrave EM, Killackey E, et al. Validation of

“prodromal” criteria to detect individuals at ultra high risk of psychosis: 2 year follow-up. *Schizophr Res*. 2008;105(1-3):10-7.

3. Marshall M, Lewis S, Lockwood A, Drake R, Jones P, Croudace T. Association between duration of untreated psychosis and in cohorts of first-

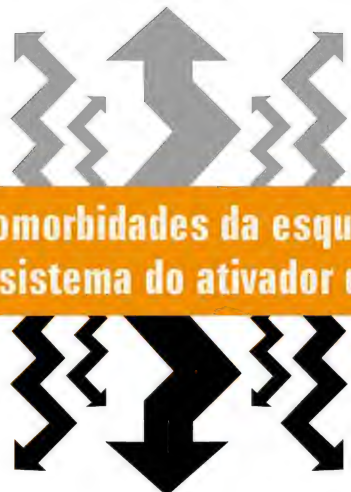
- episode outcome patients: a systematic review. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(9):975-83.
4. Yung AR, Nelson B, Thompson A, Wood SJ. The psychosis threshold in Ultra High Risk (prodromal) research: is it valid? *Schizophr Res*. 2010;120(1-3):1-6.
 5. Correll CU, Hauser M, Auther AM, Cornblatt BA. Research in people with psychosis risk syndrome: a review of the current evidence and future directions. *J Child Psychol Psychiatry*. 2010;51(4):390-431.
 6. Fusar-Poli P, Bonoldi I, Yung AR, Borgwardt S, Kempton MJ, Valmaggia L, et al. Predicting psychosis: meta-analysis of transition outcomes in individuals at high clinical risk. *Arch Gen Psychiatry*. 2012;69(3):220-9.
 7. Klosterkötter J, Hellmich M, Steinmeyer EM, Schultze-Lutter F. Diagnosing schizophrenia in the initial prodromal phase. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58(2):158-64.
 8. Schultze-Lutter F, Klosterkötter J, Picker H, Steinmeyer E, Ruhrmann S. Predicting first-episode psychosis by basic symptom criteria. *Clin Neuropsychiatry* 2007;4(1):11-22.
 9. Salvatore P, Baldessarini RJ, Tohen M, Khalisa HM, Sanchez-Toledo JP, Zarate CA Jr, et al. McLean-Harvard International First-Episode Project: two-year stability of DSM-IV diagnoses in 500 first-episode psychotic disorder patients. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(4):458-66.
 10. Reay R, Mitford E, McCabe K, Paxton R, Turkington D. Incidence and diagnostic diversity in first-episode psychosis. *Acta Psychiatr Scand*. 2010;121(4):315-9.
 11. Tucker P. Substance misuse and early psychosis. *Australas Psychiatry*. 2009;17(4):291-4.
 12. Arseneault L, Cannon M, Poulton R, Murray R, Caspi A, Moffitt TE. Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *BMJ*. 2002;325(7374):1212-3.
 13. Andréasson S, Allebeck P, Engström A, Rydberg U. Cannabis and schizophrenia: a longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet*. 1987;2(8574):1483-5.
 14. Curran C, Neetha B, McBride A. Stimulant psychosis: systematic review. *Br J Psychiatry*. 2004;185:196-204.
 15. Chen C-K, Lin S-K, Sham PC, Ball D, Loh EW, Hsiao CC, et al. Pre-morbid characteristics and comorbidity of methamphetamine users with and without psychosis. *Psychol Medicine*. 2003;33(8):1407-14.
 16. Perälä J, Kuoppasalmi K, Pirkola S, Härkänen T, Saarni S, Tuulio-Henriksson A, et al. Alcohol-induced psychotic disorder and delirium in the general population. *Br J Psychiatry*. 2010;197(3):200-6.
 17. Jordaán GP, Nel DG, Hewlett RH, Emsley R. Alcohol-induced psychotic disorder: a comparative study on the clinical characteristics of patients with alcohol dependence and schizophrenia. *J Stud Alcohol Drugs*. 2009;70(6):870-7.
 18. Samuels SC, Evers MM. Delirium: pragmatic guidance for managing a common, confounding, and sometimes lethal condition. *Geriatrics*. 2002;57(6):33-8.
 19. Friedman JH. Parkinson's disease psychosis 2010: A review article. *Parkinsonism Relat Disord*. 2010;16(9):553-60.
 20. Fenelon G, Alves G. Epidemiology of psychosis in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2010;289(1-2):12-7.
 21. Fenelon G, Mahieux F, Huon R, Ziegler M. Hallucinations in Parkinson's disease: prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain*. 2000;123(4):733-45.
 22. Sachdev PS. Alternating and Postictal Psychoses: Review and a Unifying Hypothesis. *Schizophr Bull*. 2007;33(4):1029-37.
 23. Logsdail SJ, Toone BK. Postictal psychosis: a clinical and phenomenological description. *Br J Psychiatry*. 1988;152:246-52.
 24. Fujii D, Ahmed I. Psychotic disorder following traumatic brain injury: a conceptual framework. *Cogn Neuropsychiatry*. 2002;7(1):41-62.
 25. Alamowitch S, Gaus F, Uchuya M, Reñé R, Bescansa E, Delattre JY. Limbic encephalitis and small cell lung cancer. Clinical and immunological features. *Brain*. 1997;120(6):923-8.
 26. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi JE, Peng X, Lai M, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurology*. 2008;7(12):1091-8.
 27. Navelet Y, Nedelcoux H, Teszner D, Hort-Le-grand C, Delanoe C, Devictor D. Emergency pediatric EEG in mental confusion, behavioral disorders and vigilance disorders: a retrospective study. *Neurophysiologie Clinique*. 1998;28(5):435-43.
 28. Goodkin K. Update on the Neuropsychiatric Aspects of HIV-1 Infection. *CNS Spectr*. 2000;5(5):23.
 29. Cavalcante GI, Capistrano VL, Cavalcante FS, Vasconcelos SM, Macêdo DS, Sousa FC, et al. Implications of efavirenz for neuropsychiatry: a review. *Int J Neurosci*. 2010;120(12):739-45.
 30. Fong KY, Thumboo J. Neuropsychiatric lupus: clinical challenges, brain-reactive autoantibodies and treatment strategies. *Lupus*. 2010;19(12):1399-403.
 31. Goulet K, Deschamps B, Evoy F, Trudel J. Use of Brain Imaging (Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging) in First-Episode Psychosis: Review and Retrospective Study. *Can J Psychiatry*. 2009;54(7):493-501.
 32. Crespo-Facorro B, Roiz-Santiañez R, Pérez-Iglesias R, Rodríguez-Sánchez JM, Mata I, Torde-

- sillas-Gutierrez D, et al. Global and regional cortical thinning in first-episode psychosis patients: relationships with clinical and cognitive features. *Psychol Med*. 2011;41(7):1449-60.
33. van Veelen NM, Vink M, Ramsey NE, Kahn RS. Left dorsolateral prefrontal cortex dysfunction in medication-naïve schizophrenia. *Schizophr Res*. 2010;123(1):22-9.
 34. Harrison BJ, Yücel M, Shaw M, Brewer WJ, Nathan PJ, Strother SC, et al. Dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in antipsychotic-naïve schizophreniform psychosis. *Psychiatry Res*. 2006;148(1):23-31.
 35. Pérez-Iglesias R, Tordesillas-Gutiérrez D, Barker GJ, McGuire PK, Roiz-Santiañez R, Mata I, et al. White matter defects in first episode psychosis patients: a voxelwise analysis of diffusion tensor imaging. *Neuroimage*. 2010;49(1):199-204.
 36. Micó JA, Rojas-Corrales MO, Gibert-Rahola J, Parellada M, Moreno D, Fraguas D, et al. Reduced antioxidant defense in early onset first-episode psychosis: a case-control study. *BMC Psychiatry*. 2011;14:11-26.
 37. González-Pinto A, Mosquera F, Palomino A, Alberich S, Gutiérrez A, Haidar K, et al. Increase in brain-derived neurotrophic factor in first episode psychotic patients after treatment with atypical antipsychotics. *Int Clin Psychopharmacol*. 2010;25(4):241-5.
 38. Aas M, Dazzan P, Mondelli V, Melle I, Murray RM, Pariante CM. A systematic review of cognitive function in first-episode psychosis, including a discussion on childhood trauma, stress, and inflammation. *Front Psychiatry*. 2014;4:182.
 39. Gold J.M. Cognitive deficits as treatment targets in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2004;72(1):21-8.
 40. Torgalsbøen AK, Mohn C, Rishovd Rund B. Neurocognitive predictors of remission of symptoms and social and role functioning in the early course of first-episode schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2014;216(1):1-5.
 41. Coentre R, Levy P, Figueira ML. Intervenção precoce na psicose: primeiro episódio psicótico e período crítico. *Acta Med Port*. 2011;24(1):117-26.
 42. Cullberg J, Mattsson M, Levander S, Holmgvist R, Tomsmark L, Elingfors C, et al. Treatment costs and clinical outcome for first episode schizophrenia patients: a 3-year follow-up of the Swedish 'Parachute Project' and Two Comparison Groups. *Acta Psychiatr Scand*. 2006;114(4):274-81.
 43. Killackey E, Yung AR. Effectiveness of early intervention in psychosis. *Curr Opin Psychiatry*. 2007;20(2):121-5.
 44. Perkins DO, Gu H, Boteva K, Lieberman JA. Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first-episode schizophrenia: a critical review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2005;162(10):1785-804.
 45. Lieberman JA, Koreen AR, Chakos M, Sheitman B, Woerner M, Alvir JM, et al. Factors influencing in schizophrenia: implication for understanding the pathophysiology of schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 1996;57(Suppl 9):5-9.
 46. Crossley NA, Constante M, Macguire P, Power P. Efficacy of atypical v. typical antipsychotics in the treatment of early psychosis: meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2010;196(6):434-9.
 47. Agid O, Remington G, Kapur S, Arenovich T, Zipursky RB. Early use of clozapine for poorly responding first-episode psychosis. *J Clin Psychopharmacology*. 2007;27(4):369-73.
 48. Henry LP, Amminger GP, Harris MG, Yuen HP, Harrigan SM, Prosser AL, et al. The EPPIC follow-up study of first-episode psychosis: longer-term clinical and functional outcome 7 years after index admission. *J Clin Psychiatry*. 2010;71(6):716-28.
 49. Killackey EJ, Jackson HJ, Gleeson J, Hickie IB, McGorry PD. Exciting career opportunity beckons! Early intervention and vocational rehabilitation in first episode psychosis: employing cautious optimism. *Aust N Z J Psychiatry*. 2006;40(11-12):951-62.

LEITURA SUGERIDA

Adriano F, Caltagirone C, Spalletta G. Hippocampal Volume Reduction in First-Episode and Chronic Schizophrenia: a review and meta-analysis. *Neuroscientist*. 2012;18(2):180-200.

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.



Comorbidades da esquizofrenia: o papel do sistema do ativador do plasminogênio

Silvia Hoirsch-Clapauch
Antonio Egidio Nardi

INTRODUÇÃO

Além do suicídio, uma série de comorbidades contribui para o aumento da taxa de mortalidade em pessoas com esquizofrenia, que é 2 a 3 vezes maior que a da população em geral.¹

Várias dessas comorbidades relacionam-se à fisiopatologia do transtorno mental, e outras tantas resultam do tratamento. Este capítulo discutirá aquelas cuja prevalência em pacientes que não receberam tratamento é maior do que na população em geral. Muitas delas, incluindo doenças cardiovasculares, problemas metabólicos, tabagismo e uso de drogas, aumentam a taxa de mortalidade. Outras, como as doenças autoimunes, a síndrome de ovário policístico e a disfunção sexual, não elevam necessariamente a taxa de mortalidade, mas afetam a qualidade de vida. Há, ainda, os problemas obstétricos, prevalentes em gestações anteriores ao diagnóstico do transtorno mental ou em gestações em que a paciente não usou psicotrópicos. Esses problemas podem ou não aumentar o risco de morte materna, mas elevam de modo significativo a morbimortalidade fetal e neonatal.

Um aspecto aparentemente comum a todas as comorbidades prevalentes em pes-

soas com esquizofrenia que não receberam tratamento é a atividade diminuída do ativador do plasminogênio e da plasmina, que são proteínas do sistema do ativador do plasminogênio (Fig. 10.1). A compreensão dos mecanismos bioquímicos subjacentes às comorbidades que acometem pacientes com esquizofrenia que não receberam tratamento pode ajudar a entender também a patogênese do transtorno.

TROMBOEMBOLISMO VENOSO E DOENÇA ARTERIAL

Vários estudos demonstraram que pessoas com esquizofrenia têm risco aumentado para eventos tromboembólicos. É comum que esse risco seja associado à imobilidade, como ocorre na contenção ou na catatonia, ou ao uso de psicotrópicos. Entretanto, como alguns pacientes em primeiro episódio psicótico, sem tratamento, têm níveis mais altos de marcadores de trombogênese do que os controles, postula-se que pelo menos parte do risco para trombose venosa possa resultar de mecanismos inerentes à patogênese da psicose.²

A constatação de que pessoas com esquizofrenia têm alta tendência trombótica permitiria supor que lesões isquêmicas cerebrais explicassem a gênese da

doença, mas não é isso que os exames de ressonância magnética mostram. O que se costuma observar em pacientes no primeiro episódio psicótico é a redução de volume do hipocampo,³ uma região do sistema límbico que processa emoções, afeto e cognição. O hipocampo é uma das poucas regiões do sistema nervoso na qual acontece neurogênese após o nascimento.

Só existe um grupo de substâncias que participa das duas frentes, evitando a formação de coágulos e mediando processos que promovem a neurogêne-

se hipocampal que reverte a atrofia: o sistema do ativador do plasminogênio. Esse sistema inclui o ativador do plasminogênio tecidual (tPA), a uroquinase, o plasminogênio e a plasmina. Até pouco tempo atrás, a única função conhecida do tPA era a de dissolver a fibrina que compõe os coágulos. Diretamente, ou promovendo a produção de plasmina, o tPA catalisa importantes reações neuroquímicas, como a clivagem do precursor do fator neurotrófico derivado do cérebro (pró-BDNF) em uma neurotrofina antiapoptótica (mBDNF), a proteólise

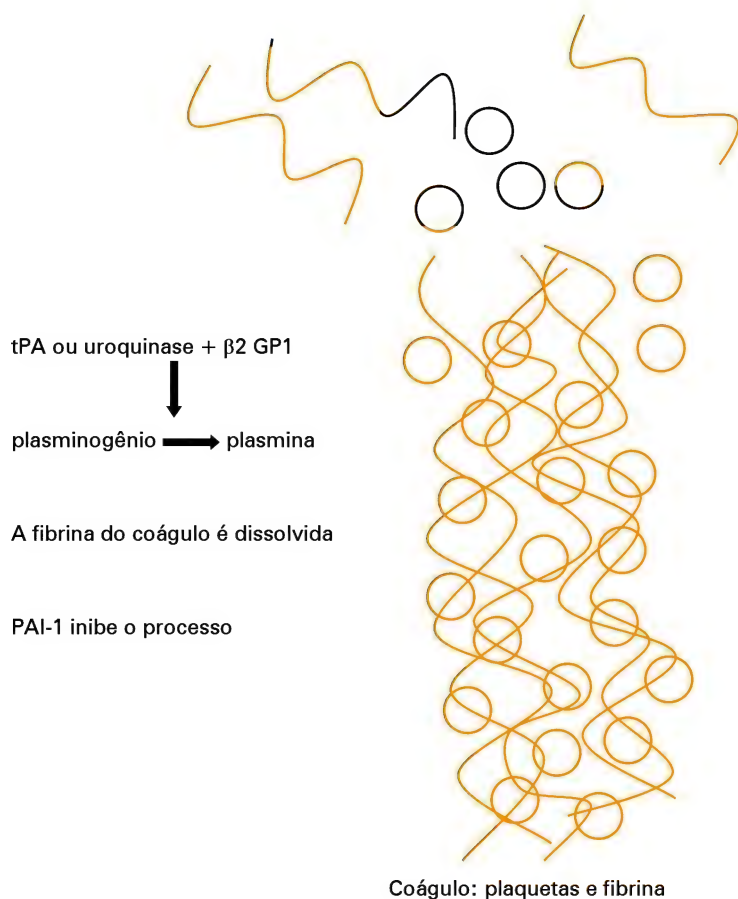


Figura 10.1

Ativador do plasminogênio e o coágulo.

tPA: ativador do plasminogênio tecidual, $\beta 2$ GP1: $\beta 2$ glicoproteína 1.

do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e a ativação do receptor do N-metil-D-aspartato (NMDA). Como resultado, o tPA participa da remodelação sináptica, da plasticidade neuronal, da tolerância contra danos causados pela excitotoxicidade, da neurogênese e do processamento cognitivo e emocional.⁴

Outro efeito benéfico importante do tPA, mediado pelo fator de necrose tumoral α (TNF- α) neuronal, pelo plasminogênio e pelo receptor de NMDA, é a ativação da ciclina p21. A ciclina p21 inibe a apoptose e participa da regeneração neuronal em modelos experimentais de hipoxia e isquemia cerebral.⁵

É provável que a baixa atividade do ativador do plasminogênio e da plasmina, impedindo a proteção e a regeneração dos neurônios do hipocampo, possa contribuir para a gênese da esquizofrenia. O mesmo defeito químico, afetando a dissolução dos coágulos intravasculares pela plasmina, aumenta o risco de trombose venosa profunda e embolia pulmonar. Apesar de a baixa atividade do tPA aumentar a chance de oclusões arteriais, não há evidência de que pessoas com esquizofrenia sem tratamento tenham prevalência aumentada de cardiopatia isquêmica,⁶ possivelmente por conta da faixa etária em que o transtorno costuma ser diagnosticado.

COMORBIDADES RELACIONADAS À HIPERINSULINEMIA

O mais importante inibidor do sistema do ativador do plasminogênio chama-se inibidor do ativador do plasminogênio 1 (PAI-1). O promotor do gene que codifica a síntese do PAI-1 apresenta receptores para insulina e precursores da insulina, o que significa que, quanto maior a síntese de insulina, menor a atividade do tPA e da uroquinase. Se partirmos do pressuposto de que a baixa atividade do tPA possa estar envolvida na patogênese da es-

quizofrenia, era de se esperar que pacientes sem tratamento tivessem prevalência aumentada de hiperinsulinemia, não de diabetes. De fato, esses pacientes não têm prevalência maior de diabetes melito que os controles,⁷ mas níveis séricos elevados de substâncias que indicam síntese aumentada de insulina, como a pró-insulina e o peptídeo C,⁸ um peptídeo que resulta da clivagem da pró-insulina em insulina. Corroborando a hipótese de que a hiperinsulinemia possa aumentar o risco para esquizofrenia, alguns autores têm demonstrado que pacientes com diabetes tipo 1, patologia que cursa com redução da síntese de insulina, têm menor prevalência de esquizofrenia do que a população em geral.⁹

O consumo excessivo de carboidratos, conjugado ao sedentarismo, é um potente estímulo para a síntese de insulina. Há relatos de que pessoas com esquizofrenia em geral costumam ingerir uma dieta não balanceada e ser mais sedentárias,¹⁰ sobretudo o grupo de catatônicos. Entretanto, não há dados avaliando especificamente se o consumo excessivo de carboidratos combinado com a falta de atividade física aumenta o risco para episódios psicóticos.

A produção aumentada de insulina também pode ser decorrente de resistência insulínica, condição definida como resposta do músculo esquelético ao hormônio inferior à esperada e demonstrada como intolerância à glicose em jejum. Diversos mecanismos, não mutuamente excludentes, culminam em resistência à insulina. O primeiro é mediado pelo TNF- α , uma citocina produzida em processos inflamatórios, como ocorre na infecção ou na obesidade. Indiretamente, o TNF- α altera proteínas que participam da sinalização da insulina, o que reduz a entrada da glicose no músculo esquelético.¹¹ O segundo mecanismo resulta da contínua exposição do músculo esquelético à insulina, que provoca a internali-

zação e a degradação dos receptores ocupados, reduzindo, assim, o número de receptores na superfície celular.¹² O terceiro mecanismo que afeta a via de sinalização da insulina envolve um excesso de ácidos graxos livres circulantes, como ocorre na maioria dos indivíduos obesos.¹³

A resistência insulínica ajuda a explicar boa parte dos distúrbios metabólicos diagnosticados em pessoas com esquizofrenia no primeiro episódio psicótico, os quais acometem 30% dos pacientes com hipertensão arterial, 22% dos que estão acima do peso, 20% daqueles com hipertrigliceridemia e 10% dos que apresentam com síndrome metabólica.¹⁴ Esta última, caracterizada pela combinação de três de cinco fatores – obesidade central, hipertensão arterial, hipertrigliceridemia, baixos níveis do colesterol de alta densidade (HDL) e intolerância à glicose –, aumenta, e muito, a morbimortalidade por doença cardiovascular.

No endotélio, a insulina estimula a produção de óxido nítrico, o que reduz a resistência vascular periférica, diminuindo os níveis tensionais. O problema é que, em tabagistas, ou em indivíduos com hiperlipidemia, o óxido nítrico combina-se com superóxido para formar radicais livres, que anulam sua função vasodilatadora.¹⁵ Outro mecanismo que contribui para elevar a pressão arterial em pacientes com hiperinsulinemia crônica é que a insulina promove não só acúmulo de gordura subcutânea e visceral, mas também a perivascular, que sintetiza aldosterona.¹⁶

O aumento dos triglicerídeos também está relacionado à resistência insulínica. Na gordura, a resistência insulínica estimula a hidrólise de triglicerídeos, liberados como ácidos graxos na circulação. O fígado é inundado por tais ácidos e os utiliza como matéria-prima para a síntese de triglicerídeos, que são exportados para os adipócitos. O resultado é a ida e vinda de reserva de energia entre adipó-

citos e hepatócitos, cuja expressão bioquímica é a hipertrigliceridemia.

Como a lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL) transporta a maior parte dos triglicerídeos no plasma, a hipertrigliceridemia é um potente estímulo para a síntese hepática de VLDL. O gene promotor de PAI-1 tem resposta ao VLDL, o que explica o fato de o VLDL-triglicerídeo induzir a transcrição do PAI-1 em células endoteliais. Quanto mais elevados os níveis de triglicerídeos, maior a síntese de PAI-1 e menor a ação do ativador do plasminogênio e da plasmina.

Alguns autores não encontraram prevalência aumentada de intolerância à glicose em pessoas com esquizofrenia que não receberam tratamento.¹⁷ Como a atividade física reverte a resistência insulínica, é provável que o estilo de vida dos pacientes estudados tenha influenciado o resultado dos estudos. Há que se ter em mente que diversos mecanismos, além da hiperinsulinemia, resultam em diminuição da ação do sistema do ativador do plasminogênio. Um deles é a hiper-homocisteinemia.

COMORBIDADES RELACIONADAS À HIPER-HOMOCISTEINEMIA

A elevação da homocisteína sérica, que aumenta o risco cardiovascular, resulta da metabolização inadequada da homocisteína em metionina. Várias vitaminas participam desse metabolismo, incluindo o ácido fólico e as vitaminas B12 e B6. O ácido fólico é reciclado por algumas enzimas, como a metilenotetra-hidrofolato redutase (MTHFR). As mutações C677T ou A1298C no gene que codifica a síntese da MTHFR, comuns na população em geral, afetam a reciclagem do folato. Por exemplo, homozigotos para o polimorfismo da MTHFR C677T têm 30% da capacidade de reciclar o ácido fólico em rela-

ção aos que não têm a mutação.¹⁸ Caso a ingestão de ácido fólico seja deficiente, a mutação em homozigose ou dupla heterozigose pode contribuir para a elevação da homocisteinemia. Os níveis plasmáticos de homocisteína também estão diretamente relacionados aos níveis séricos de insulina, ao tabagismo e ao consumo de café, mas a correlação é negativa com a taxa de filtração glomerular.^{19,20} Nesse caso, o tabagismo, o consumo de café e a hiperinsulinemia aumentariam o risco para hiper-homocisteinemia.

É importante lembrar que um percentual elevado de pacientes com esquizofrenia é tabagista e que o cigarro provoca broncoconstrição. O café causa broncodilatação, e é comum que esses indivíduos bebam café de forma abusiva. Além disso, a bebida costuma ser adoçada com açúcar, o que pode contribuir para a hiperinsulinemia.

A homocisteína impede a ligação do plasminogênio à anexina, inibindo, assim, a atividade do tPA. Impedir a dissolução da fibrina que compõe o coágulo é apenas um dos mecanismos pelos quais a homocisteína aumenta o risco cardiovascular. O aminoácido também é tóxico para os vasos por favorecer a aterogênese e por induzir um mecanismo oxidativo, que aumenta a taxa de senescência das células endoteliais.

A hiper-homocisteinemia é altamente prevalente em pacientes com esquizofrenia. A correlação é importante: um aumento de 5 mmol/L eleva o risco de esquizofrenia em 1,7 vez.²¹ No grupo de pacientes homozigotos para o polimorfismo C677T da MTHFR, quanto menor o nível de folato sérico, maior a gravidade dos sintomas negativos.²²

A suplementação com 10 mg de ácido fólico ao dia está indicada para todos os indivíduos com hiper-homocisteinemia e alterações da MTHFR C677T ou A1298C em homozigose ou dupla hete-

rozigose, seja com o objetivo de reduzir o risco cardiovascular, seja para melhorar os sintomas psicóticos. Não há evidências de que os efeitos benéficos da suplementação com folato ocorram em curto prazo.²² Isso não surpreende se considerarmos que o folato, corrigindo os níveis de homocisteína, restauraria a ação do tPA, que mediaría uma série de reações neuroquímicas, as quais participariam da neurogênese hipocampal, um mecanismo que envolve várias etapas. Além disso, é importante considerar que só a suplementação do ácido fólico pode não ser suficiente para corrigir a hiper-homocisteinemia. Um bom exemplo é a diminuição dos níveis de vitamina B6 encontrada em um percentual alto de pacientes com esquizofrenia resistentes ao tratamento, incluindo indivíduos hospitalizados, internados por longos períodos e aqueles que requerem altas doses de psicotrópicos.²³ Não há estudos avaliando se a carência de vitamina B6 é prevalente entre os pacientes que não receberam tratamento.

ABUSO DE SUBSTÂNCIAS

O abuso de substâncias é a comorbidade mais comum em pacientes com esquizofrenia, com ou sem tratamento. Há uma relação biunívoca entre o transtorno e o uso de drogas ilícitas. Esses pacientes têm mais facilidade de apresentar dependência de drogas, e algumas delas, como a cocaína, podem desencadear episódios psicóticos.²⁴ O uso crônico dessa substância induz a síntese do mRNA do ativador do plasminogênio do tipo tecidual (tPA) e do tipo uroquinase no *nucleus accumbens* e no hipocampo, enquanto o uso agudo induz a síntese preferencial de uroquinase.²⁵ Tanto o tPA quanto a uroquinase participam do sistema de recompensa e reforçam os efeitos dos psicoestimulantes.²⁶

Se a prevalência de usuários de cocaína, de alucinógenos e de álcool é alta entre pacientes com esquizofrenia sem tratamento,²⁴ a de tabagistas é altíssima. Nessa população, o tabagismo é visto como tentativa de automedicação, provavelmente porque a nicotina aumenta os níveis de tPA no plasma e no espaço extracelular do *nucleus accumbens*²⁷ e, como tal, alivia sintomas da doença e/ou melhora as funções cognitivas.²⁸ É muito baixa a chance de que alguém com esquizofrenia pare de fumar, o que faz sentido, se considerarmos que o tabagismo corrige um problema químico.

DOENÇAS INFLAMATÓRIAS E DOENÇAS AUTOIMUNES

Doenças autoimunes, incluindo a doença de Crohn e as síndromes de Sjögren e de Guillain-Barré, aumentam substancialmente o risco para o aparecimento de esquizofrenia.⁹ Esses processos inflamatórios crônicos são caracterizados pela ação diminuída do ativador do plasminogênio em função de diversos mecanismos, como a redução da proteína S livre. A proteína S é um anticoagulante natural, que circula livre ou ligado a uma proteína que participa do sistema do complemento C4bBP. Só a forma livre é ativa, significando que o aumento dos níveis da C4bBP, como ocorre nas doenças inflamatórias, pode reduzir a atividade da proteína S. Como múltiplos dessa proteína inibem o PAI-1, a diminuição da atividade da proteína S reduz a ação do ativador do plasminogênio.

Há outras explicações para a baixa atividade do ativador do plasminogênio observada em doenças autoimunes, o que poderia contribuir para a patogênese de transtorno mental. Os anticorpos antifosfolípídeo, que incluem o anticoagu-

lante lúpico e anticorpos anticardiolipinas, por exemplo, interferem no ativador do plasminogênio.²⁹ Pacientes com anticorpos antifosfolípídeo em título moderado ou alto têm elevada incidência de episódios psicóticos, independentemente dos eventos trombóticos ou das complicações obstétricas que caracterizam a síndrome deste anticorpo. Um terceiro mecanismo que explica a baixa função do ativador do plasminogênio em pacientes com doenças autoimunes é a corticoterapia, porque o gene promotor do PAI-1 tem receptor para glicocorticoide.

ALTERAÇÕES SEXUAIS E REPRODUTIVAS

Os componentes do sistema do ativador do plasminogênio desempenham um papel primordial no sistema reprodutor. Por ser capaz de ativar metaloproteinases, a uroquinase influencia o desenvolvimento folicular, a ovulação, a menstruação e a implantação do embrião. Considerando que os pacientes com esquizofrenia tenham redução de função do ativador do plasminogênio e da plasmina, o esperado seria que eles tivessem prevalência aumentada de alterações reprodutivas, o que realmente ocorre.

A prevalência de ovários policísticos é aumentada em mulheres com esquizofrenia.³⁰ Sabe-se que mais da metade dos casos de ovários policísticos é explicada pelo hiperinsulinismo, que, como foi visto, aumenta a síntese do inibidor do ativador do plasminogênio PAI-1. Não se sabe qual o percentual de mulheres com esquizofrenia e ovário policístico que tem resistência insulínica nem quantas pacientes sem tratamento têm ovários policísticos. A hiperprolactinemia é um bom preditivo de amenorreia³¹ no grupo de mulheres com o transtorno. A prolactina inibe o ativador do plasminogênio nos

precursores dos folículos ovarianos,³² dificultando a ovulação, o que pode contribuir para a amenorreia.

Comparados aos controles, fetos de gestantes com esquizofrenia crônica têm mais evidência de hipoxia ou sofrimento intrauterino, o que reduz as chances de sobrevivência do bebê. A privação de oxigênio pode ser detectada no exame de cardiocotografia como frequência cardíaca fetal alterada ou por mecônio tinto nos primeiros estágios do trabalho de parto.³³ Mulheres com esquizofrenia estão mais propensas a ter descolamento prematuro da placenta e a dar à luz bebês com baixo peso e/ou pequenos para a idade gestacional do que as controles, tanto em gestações anteriores ao diagnóstico do transtorno mental³⁴ quanto naquelas em que as mães não usaram medicação psicotrópica.³⁵ Quando os resultados são controlados para a alta incidência de tabagismo na gestação e para outros fatores maternos, como primiparidade, idade, educação e hipertensão, observa-se redução substancial do risco. Entretanto, mesmo após ajuste, o risco para parto prematuro e para recém-natos de baixo peso foi mais que o dobro nas mulheres que tiveram pelo menos um episódio psicótico na gestação em relação ao grupo-controle.³⁶

Partindo-se da premissa de que as mulheres com esquizofrenia tenham atividade reduzida do sistema do ativador do plasminogênio, é de se esperar uma

prevalência aumentada de complicações obstétricas secundárias à arteriogênese placentária alterada nessa população. Contrariando as expectativas, esse grupo de gestantes é menos propenso a ter pré-eclâmpsia e eclâmpsia.³⁷ Atribui-se o achado ao alto índice de tabagismo, que protege contra essas complicações, possivelmente por aumentar a atividade do sistema do ativador do plasminogênio.

Homens com esquizofrenia, sem tratamento, têm alta prevalência de disfunção erétil e ejaculatória, que é atribuída a sintomas negativos e hiperprolactinemia.³¹ É possível que a redução da atividade do sistema do ativador do plasminogênio também desempenhe um papel importante na fisiopatologia do problema, porque o VEGF, ativado pela plasmina, induz a produção de óxido nítrico endotelial, um pré-requisito para a ereção.

RISCO DIMINUÍDO PARA NEOPLASIAS

Os pacientes com esquizofrenia têm risco diminuído para neoplasias, evidente nos recém-diagnosticados. Mesmo quando os sujeitos, com ou sem tratamento, são comparados a um grupo-controle, pareado para raça, sexo, estado marital, tabagismo e hospitalização no ano anterior, o risco para câncer continua inferior ao do grupo-controle.³⁸ A baixa prevalência de tumor de pulmão em um grupo no

QUADRO 10.1 Comorbidades da esquizofrenia, ao diagnóstico

1. Tromboembolismo venoso
2. Problemas relacionados à hiperinsulinemia: hipertensão, excesso de peso, hipertrigliceridemia
3. Problemas relacionados à hiper-homocisteinemia: risco cardiovascular
4. Abuso de substâncias
5. Doenças inflamatórias e autoimunes
6. Problemas sexuais e reprodutivos

qual o tabagismo é um hábito tão comum pode parecer paradoxal à primeira vista, mas faz sentido se considerarmos que a diminuição da atividade do tPA prejudica a angiogênese necessária para nutrir o tumor. A incidência de tumores malignos em pais e irmãos de pacientes com esquizofrenia também é menor do que na população em geral,³⁹ o que permite suspeitar que a baixa atividade do ativador do plasminogênio em pessoas com o transtorno tenha um componente hereditário.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A função diminuída do ativador do plasminogênio parece desempenhar um papel importante nas comorbidades encontradas em pacientes com esquizofrenia que não receberam tratamento e na fisiopatologia do transtorno. É possível supor que intervenções que corrijam a atividade do sistema do ativador do plasminogênio, como a suplementação vitamínica, a prática regular de atividade física, uma dieta equilibrada e a anticoagulação, ajudem a prevenir algumas comorbidades. Estudos controlados são necessários para definir o impacto dessas medidas na evolução do transtorno mental.

REFERÊNCIAS

1. Saha S, Chant D, McGrath J. A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time? *Arch Gen Psychiatry*. 2007;4(10):1123-31.
2. Masopust J, Maly R, Andrys C, Valis M, Bazant J, Hosak L. Markers of thrombogenesis are activated in unmedicated patients with acute psychosis: a matched case control study. *BMC Psychiatry*. 2011;11:2.
3. Velakoulis D, Wood SJ, Wong MT, McGorry PD, Yung A, Phillips, L, et al. Hippocampal and amygdala volumes according to psychosis stage and diagnosis: A magnetic resonance imaging study of chronic schizophrenia, first-episode psychosis, and ultra-high-risk individuals. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(2):139-49.
4. Hoirisch-Clapauch S, Nardi AE. Multiple roles of tissue plasminogen activator in schizophrenia pathophysiology. *Semin Thromb Haemost*. 2013;39(8):950-4.
5. Haile WB, Wu J, Echeverry R, Wu F, An J, Yepes M. Tissue-type plasminogen activator has a neuroprotective effect in the ischemic brain mediated by neuronal TNF- α . *J Cereb Blood Flow Metab*. 2011;32(1):57-69.
6. Vancampfort D, Wampers M, Mitchell AJ, Correll CU, De Herdt A, Probst M, et al. A meta-analysis of cardio-metabolic abnormalities in drug naïve, first-episode and multi-episode patients with schizophrenia *versus* general population controls. *World Psychiatry*. 2013;12(3):240-50.
7. Beary M, Hodgson R, Wildgust HJ. A critical review of major mortality risk factors for all-cause mortality in first-episode schizophrenia: clinical and research implications. *J Psychopharmacol*. 2012;26(5 Suppl):52-61.
8. Guest PC, Wang L, Harris LW, Burling K, Levin Y, Ernst A, et al. Increased levels of circulating insulin-related peptides in first-onset, antipsychotic naïve schizophrenia patients. *Mol Psychiatry*. 2010;15(2):118-9.
9. Eaton WW, Pedersen MG, Nielsen PR, Mortensen PB. Autoimmune diseases, bipolar disorder, and non-affective psychosis. *Bipolar Disord*. 2010;12(6):638-46.
10. McCreadie RG. Diet, smoking and cardiovascular risk in people with schizophrenia. Descriptive study. *Br J Psychiatry*. 2003;183:534-9.
11. Carvalho-Filho MA, Ueno M, Hirabara SM, Seabra AB, Carvalheira JBC, Oliveira MG, et al. S-nitrosation of the insulin receptor, insulin receptor substrate 1, and protein Kinase B/Akt: A novel mechanism of insulin resistance. *Diabetes*. 2005;54(4):959-67.
12. Gavin JR III, Roth J, Neville DM Jr., De Meyts R, Buell DN. Insulin-dependent regulation of insulin receptor concentrations: a direct demonstration in cell culture. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1974;71(1):84-8.
13. Boden G. Obesity, insulin resistance and free fatty acids. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2011;18(2):139-43.
14. Mitchell AJ, Vancampfort D, Sweers K, van Winkel R, Yu W, De Hert M. Prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia and related disorders: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull*. 2013;39(2):306-18.
15. Förstermann U, Münzel T. Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease: from marvel to menace. *Circulation*. 2006;113(13):1708-14.
16. Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest*. 2000;106(4):453-8.
17. Arranz B, Rosel P, Ramirez N, Duenas R, Fernandez P, Sanchez JM, et al. Insulin resistance

- and increased leptin concentrations in noncompliant schizophrenia patients but not in antipsychotic-naïve first-episode schizophrenia patients. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(10):1335-42.
18. Rozen R. Molecular genetics of methylenetetrahydrofolate reductase deficiency. *J Inher Metab Dis*. 1996;19(5):589-94.
 19. Björck J, Hellgren M, Råstam L, Lindblad U. Associations between serum insulin and homocysteine in a Swedish population – a potential link between the metabolic syndrome and hyperhomocysteinemia: The Skaraborg project. *Metabolism*. 2006;55(8):1007-13.
 20. De Bree A, Verschuren WM, Kromhout D, Kluijtmans LA, Blom HJ. Homocysteine determinants and the evidence to what extent homocysteine determines the risk of coronary heart disease. *Pharmacol Rev*. 2002;54(4):599-618.
 21. Muntjewerff JW, Kahn RS, Blom HJ, den Heijer M. Homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase and risk of schizophrenia: a meta-analysis. *Mol Psychiatry*. 2006;11(2):143-9.
 22. Roffman JL, Weiss AP, Purcell S, Caffalette CA, Freudenreich O, Henderson DC, et al. Contribution of methylenetetrahydrofolate reductase MTHFR polymorphisms to negative symptoms in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2008;63(1):42-8.
 23. Miyashita M, Arai M, Kobori A, Ichikawa T, Toriumi K, Niizato K, et al. Clinical features of schizophrenia with enhanced carbonyl stress. *Schizophr Bull*. 2013;sbt129.
 24. Torres-González F, Ibanez-Casas I, Saldivia S, Ballester D, Grandón P, Moreno-Küstner B, et al. Unmet needs in the management of schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014;10:97-110.
 25. Archie S, Rush BR, Akhtar-Danesh N, Norman R, Malla A, Roy P, et al. Substance use and abuse in first-episode psychosis: prevalence before and after early intervention. *Schizophr Bull*. 2007;33(6):1354-63.
 26. Maiya R, Zhou Y, Norris EH, Kreek MJ, Strickland S. Tissue plasminogen activator modulates the cellular and behavioral response to cocaine. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106(6):1983-8.
 27. Nagai T, Ito M, Nakamichi N, Mizoguchi H, Kamei H, Fukakusa A, et al. The rewards of nicotine: regulation by tissue plasminogen activator-plasmin system through protease activated receptor-1. *J Neurosci*. 2006;26(47):12374-83.
 28. Smith RC, Warner-Cohen J, Matute M, Butler E, Kelly E, Vaidhyathanaswamy S, et al. Effects of nicotine nasal spray on cognitive function in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2006;31(3):637-43.
 29. Krone KA, Allen KL, McCrae KR. Impaired fibrinolysis in the antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumat Rep*. 2010;12(10):53-7.
 30. Matevosyan NR. Schizophrenia and Stein-Leventhal syndrome: comorbidity features. *Arch Gynecol Obstet*. 2011;284(4):1035-41.
 31. Malik P, Kemmler G, Hummer M, Riecher-Roesler A, Kahn RS, Fleischhacker WW & EUFEST Study Group. Sexual dysfunction in first-episode schizophrenia patients: results from European First Episode Schizophrenia Trial. *J Clin Psychopharmacol*. 2011;31(3):274-80.
 32. Yoshimura Y, Maruyama K, Shiraki K, Kawakami S, Fukushima M, Nakamura Y. Prolactin inhibits plasminogen activator activity in the preovulatory follicles. *Endocrinology*. 1990;126(1):631-6.
 33. Jablensky AV, Morgan V, Zubrick SR, Bower C, Yellachich LA. Pregnancy, delivery, and neonatal complications in a population cohort of women with schizophrenia and major affective disorders. *Am J Psychiatry*. 2005;162(1):79-91.
 34. Sacker A, Done DJ, Crow TJ. Obstetric complications in children born to parents with schizophrenia: a meta-analysis of case-control studies. *Psychol Med*. 1996;26(2):279-88.
 35. Lin HC, Chen LJ, Chen YH, Lee HC, Wu FJ. Maternal schizophrenia and pregnancy outcome: does the use of antipsychotics make a difference? *Schizophr Res*. 2010;116(1):55-60.
 36. Nilsson E, Lichtenstein P, Cnattingius S, Murray RM, Hultman CM. Women with schizophrenia: Pregnancy outcome and infant death among their offspring. *Schizophr Res*. 2002;58(2-3):221-9.
 37. Bennedsen BE, Mortensen PB, Olesen AV, Henriksen TB, Frydenberg M. Obstetric complications in women with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2001;47(2-3):167-75.
 38. Cohen ME, Dembling B, Schorling JB. The association between schizophrenia and cancer: a population-based mortality study. *Schizophr Res*. 2002;57(2-3):139-46.
 39. Catts VS, Catts SV, O'Toole BI, Frost ADJ. Cancer incidence in patients with schizophrenia and their first-degree relatives – a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 2008;117(5):323-36.

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

Comorbidades psiquiátricas na esquizofrenia

Thalita Gabínio
Thaysse Ricci
André B. Veras

INTRODUÇÃO

A esquizofrenia é uma patologia grave, com ampla variedade de aspectos que caracterizam seu curso. Esses aspectos essenciais são um misto de sinais e sintomas característicos, classificados como positivos ou negativos. Tais sintomas são passíveis de grandes oscilações, podendo apenas caracterizar temporariamente uma crise como também permanecer, se intensificar ou se agravar ao longo do tempo, ou mesmo configurar uma comorbidade.

Essa ligação esquizofrenia-comorbidade pode ser considerada uma discussão histórica na psiquiatria diante da tênue linha que distingue neurose e psicose, assunto que até na atualidade é objeto de questionamentos e reflexões. As controvérsias sobre se uma apresentação sintomática é decorrente de uma neurose acompanhada em seu agravamento por sintomas psicóticos ou se, na verdade, se trata de uma psicose estrutural que contém aspectos mais neuróticos no funcionamento mental resultam em uma frequente dúvida diagnóstica.

As comorbidades psiquiátricas são comuns em muitos pacientes com esqui-

zofrenia; os sintomas mais frequentemente encontrados são a ansiedade e a depressão, além do abuso de substâncias, também considerado uma comorbidade importante no curso da doença.¹ As manifestações clínicas, a evolução e o tratamento da esquizofrenia podem variar dependendo das comorbidades observadas em cada caso.

A identificação das comorbidades é fundamental para o tratamento, pois torna o manejo de cada paciente com esquizofrenia ainda mais específico quanto às estratégias farmacológicas e intervenções terapêuticas, afetando diretamente o prognóstico. Esse enfoque do diagnóstico adicional da comorbidade na esquizofrenia justifica-se, inclusive, devido à amplitude sintomática da doença, pois com frequência se atribui a um transtorno mental maior a explicação e o pertencimento de todos os demais sintomas.

A importância clínica da existência de comorbidades é um assunto recente que ainda requer maiores investimentos quanto a pesquisas e debates, mas sobretudo maior atenção da parte dos profissionais da saúde. Este capítulo abordará como se apresentam as principais comorbidades na esquizofrenia.

DEPRESSÃO

A depressão relacionada com episódios psicóticos ocorre em cerca de 50% dos pacientes com esquizofrenia.¹ Tamanha é essa importância que os sintomas depressivos são, em geral, divididos em três subtipos: sintomas depressivos relacionados a fatores orgânicos, sintomas depressivos não associados a episódios psicóticos e depressão não orgânica associada ao episódio psicótico.¹

A depressão maior aparece com frequência como comorbidade da esquizofrenia e pode ser vista em diferentes fases da doença: na fase prodômica ao primeiro episódio psicótico, em uma frequente reação depressiva devido à percepção do paciente ante a gravidade de seu adoecimento, e no próprio curso da esquizofrenia, como episódio depressivo sobreposto, chamado de depressão pós-psicose.¹

Na relação esquizofrenia-depressão, alguns autores¹ afirmam que os sintomas iniciais da doença refletem um núcleo psicopatológico comum para os estágios iniciais de ambas as condições. Nesse sentido, observou-se que o pico da experiência depressiva em pacientes com esquizofrenia coincide com o pico da psicose.¹

Achados recentes² apontam que pacientes que sofreram de depressão nos primeiros meses após a experiência de recuperação aguda da crise psicótica têm mais recidivas que outros. Em contrapartida, alguns autores observaram a depressão como um potencial marcador de preservação da consciência, com possível melhor progressão da psicose.²

Medicamentos antipsicóticos, entretanto, produzem efeitos colaterais neurológicos, particularmente bradicinesia, diminuição da expressão afetiva e certa lentidão verbal, os quais podem ser confundidos com sintomas depressivos.³ As pessoas com esquizofrenia são também propensas a manifestar sintomas negati-

vos, que são ainda agravados por efeitos colaterais de medicações, os quais podem se sobrepor ou sugerir depressão. Alguns desses sintomas negativos são anedonia, avolição e hipotímia.

O fato é que, quando presentes, os sintomas depressivos agravam o quadro psicótico, contribuem para o isolamento e o retraimento social do paciente, ampliam o prejuízo de funções cognitivas – como dificuldades de pensamento e concentração – e intensificam a hipobulia e o risco de suicídio. Todos esses fatores fazem o sujeito permanecer ainda mais imerso em si mesmo e em sua doença, indicando um prognóstico desfavorável se a condição não for adequadamente reconhecida e tratada.³

Outra forma comum de apresentação depressiva é a depressão atípica, que se manifesta na esquizofrenia e é caracterizada por redução da reatividade do humor, sensação de fadiga acentuada e hipersonia, aumento de peso e do apetite, sensibilidade à rejeição e ausência nos cuidados pessoais. Dados epidemiológicos⁴ revelam grande variabilidade da prevalência de depressão atípica, que pode acometer de 7 a 70% dos pacientes com esquizofrenia, mas invariavelmente gerando importantes prejuízos biopsicossociais para o indivíduo.⁴

TRANSTORNOS DE ANSIEDADE

A relação entre ansiedade e psicose não vem sendo discutida de forma tão ampla pela literatura se comparada a outros temas, como a relação entre psicose e transtornos do humor. A pesquisa pelos unitermos *psychosis AND anxiety* no PubMed gera 3.735 referências, enquanto os unitermos *psychosis AND depression* geram 9.891. Entre as referências resultantes da busca de *psychosis AND anxiety*, observa-se grande miscelânea de temas

e áreas, existindo entre as 100 referências mais recentes apenas cinco estudos de investigação de sintomas ansiosos em pacientes psicóticos, em especial a ansiedade social e a ansiedade decorrente da adaptação à doença.⁵ Dois artigos avaliam a ocorrência de psicose em pacientes com algum transtorno de ansiedade.^{6,7} Tais proporções são relativamente representativas da literatura, o que evidencia um maior interesse a respeito da ansiedade que acomete pacientes psicóticos, apesar de a oposta ser significativa, visto que os pacientes com transtornos de ansiedade têm uma razão de chance apenas ligeiramente menor que os pacientes deprimidos para apresentar sintomas psicóticos.^{8,9}

Fobia social

Uma das relações que vem sendo desenvolvida em estudos recentes é a da psicose na ansiedade social. O transtorno de ansiedade social (TAS) é caracterizado pela intensa preocupação do indivíduo a respeito da opinião dos outros. Essa preocupação frequentemente produz comportamento evitativo e desinvestimento gradual nas relações sociais. O estado resultante de reclusão provoca uma comum dificuldade de distinção diagnóstica entre o TAS e os transtornos do espectro da esquizofrenia, em especial os transtornos da personalidade do Grupo A. Para a distinção entre esses diagnósticos, os clínicos costumam utilizar o critério do interesse nas relações sociais, que está presente no TAS, enquanto a indiferença afetiva é característica dos transtornos esquizofreniformes. Entretanto, apesar de esse critério permitir uma adequada diferenciação na maioria dos casos em algumas situações clínicas observa-se uma interpenetração desses transtornos.

Até o momento, muitos estudos se dedicaram a identificar sintomas de ansiedade social em pacientes com esquizofrenia. Entre os estudos mais recentes, Lysaker e colaboradores¹⁰ identificaram que os sintomas negativos e o autoestigma são fatores preditores da ansiedade social na esquizofrenia. Os mesmos autores, em outro estudo,¹¹ observaram que uma maior intensidade da paranoia está associada com ansiedade social mais intensa, o que parece decorrente de um melhor desempenho da teoria da mente (capacidade de perceber o outro e o próprio estado mental) desses pacientes. Diante desses achados, o critério das relações sociais e da importância afetiva dessas relações para o indivíduo fica fragilizado. Tal fragilização decorre da grande variabilidade de indiferença afetiva observada na esquizofrenia, que é ainda maior se levarmos em consideração os indivíduos com transtornos da personalidade do Grupo A ou pacientes psicóticos com grande preservação afetiva, como é o caso daqueles com transtorno delirante. Essa indiferença afetiva pode não ocorrer ou mesmo estar inversamente exacerbada, sobretudo se o paciente é capaz de perceber suas limitações cognitivas, afetivas e sociais.

Poucos estudos avaliando os sintomas psicóticos em pacientes com TAS estão presentes na literatura. Entre indivíduos com sintomas fóbicos graves, podem ser observados com frequência sentimentos de autorreferência. Tais sentimentos podem ser observados com maior ou menor crítica pelo paciente. Quanto menos *insight* o indivíduo tem de que esses sentimentos são decorrentes dos seus próprios pensamentos, mais a vivência se aproxima do delírio. Conforme evidenciado por Martin e Penn¹² em uma amostra da comunidade, a intensidade da ideação paranoide está associada com maiores níveis de ansiedade social, evitação, apreensão com a avaliação, auto-observação e bai-

xa autoestima. Uma relação interessante entre ansiedade e psicose foi observada por Freeman e Fowler.¹³ Esses autores evidenciaram que uma história de trauma influencia a intensidade dos pensamentos persecutórios pela via da geração de ansiedade e que a ansiedade também é responsável pela relação entre o uso de substâncias e a paranoia.

Essa interpenetração entre ansiedade social e psicose ocorre, do ponto de vista psicopatológico, por diferentes processos.¹⁴ O primeiro é dependente da maior habilidade ou inabilidade do indivíduo de questionar a impressão de ser criticado pelo outro. Essa habilidade pode levar a dois polos sintomáticos:

1. Quanto maior a capacidade do indivíduo de reconhecer que uma ideia é exagerada, mais essa vivência se aproxima de uma preocupação ansiosa como uma obsessão. Essa manifestação está de acordo com uma apresentação sintomática observada na literatura, a “síndrome de referência olfatória”. Ela é caracterizada por pensamentos de que o indivíduo exala um odor fétido, embora o próprio paciente não o sinta. Os acometidos por essa síndrome tendem a imaginar que o odor exalado por eles é percebido pelas pessoas, o que leva ao isolamento social e a comportamentos compulsivos, como tomar inúmeros banhos por dia e lavar repetidamente as próprias roupas. Por esses motivos, essa síndrome é considerada como parte do espectro obsessivo-compulsivo.
2. Quanto menor o *insight*, maior a crença de que a ideia é real e, portanto, mais a experiência se assemelha ao delírio de referência. Por exemplo, um paciente gradualmente desenvolve a convicção de que é criticado pelos vizinhos na medida em que a exposição repetida a essa situa-

ção reforça tal sentimento. Posteriormente, quando esse mesmo paciente se torna capaz de criticar esse pensamento, adquirindo *insight*, passa a ser capaz de considerar a ideia como absurda ou exagerada.

Uma segunda possibilidade seria o papel de perpetuação do estressor desempenhado pelo TAS, o que tornaria os indivíduos mais sujeitos a apresentar transtornos mentais mais graves, como o transtorno delirante persistente (TD). Michail e Birchwood¹⁵ também identificaram essa hipótese ao observarem que pacientes psicóticos com TAS apresentavam sentimentos mais vívidos de que “alguém poderia feri-los ou prejudicá-los” (45 vs. 11,6%) quando comparados a pacientes psicóticos sem TAS.

A terceira explicação é a possibilidade de o TAS ser causado, em alguns casos, por uma alteração primária do pensamento (autorreferência psicótica) no lugar de uma alteração afetiva (insegurança ansiosa), o que levaria, da mesma forma, a uma intensa preocupação com a opinião dos outros. Diante de manifestações subsindrômicas, a diferenciação clínica dessas condições etiológicas seria particularmente difícil. Porém, não seria incoerente pensar que, em razão da autorreferência, as relações interpessoais causariam preocupação e desconforto, levando, assim, o indivíduo a desenvolver uma personalidade evitativa. Tal possibilidade está de acordo com a apresentada por Michail e Birchwood,¹⁵ que afirmam que “ansiedade social e pensamento persecutório se desenvolvem juntos nas fases iniciais da psicose e seguem um curso comum”.

Considerando a primeira explicação para a interpenetração entre ansiedade social e psicose, também observada na relação entre obsessão e psicose, é preciso notar que o elemento que dá ao indivíduo a capacidade de ter mais ou menos

insight sobre se a vivência é decorrente de elementos internos ou de eventos externos é justamente a capacidade de individuação, de separação entre o eu e o mundo.

Pânico

Entre os pacientes com esquizofrenia, alguns estudos vêm observando uma prevalência de 20 a 30% de comorbidade com o pânico.^{16,17} Essa manifestação ansiosa está relacionada com o início da doença, na fase prodrômica da esquizofrenia, quando predominam sintomas ansiosos, somáticos e cognitivos vagos.¹⁸⁻²² Contudo, outra relação para a ocorrência do pânico, já após o curso estabelecido da doença, seria a existência de ansiedade paroxística concomitante com alucinações auditivas e ideias delirantes.²¹ Uma recente metanálise identificou uma prevalência média de 9,8% de coocorrência do transtorno de pânico na população com esquizofrenia estabelecida,²³ enquanto na população em geral essa prevalência é de 1,2%.²⁴ Uma relação adicional interessante é o aumento do risco de acometimento pelo transtorno de pânico em parentes de primeiro grau de pacientes com esquizofrenia.¹⁹

Com especial interesse neste momento, observam-se os estudos que tentam caracterizar um subtipo de apresentação da esquizofrenia denominado *panic-psychosis subtype*. Kahn e colaboradores¹⁹ descreveram inicialmente pacientes com esquizofrenia que apresentam também o transtorno de pânico, que têm predominância de sintomas positivos.²⁵⁻²⁷ Nesses indivíduos, os sintomas ansiosos e psicóticos respondem ao uso de alprazolam,²³ que apresentam crises de pânico desencadeadas pelo CO₂ 35%²⁸ e que têm um perfil cognitivo diferenciado.¹³

Entre os aspectos clínicos mais relevantes desses pacientes estão a ocorrên-

cia paroxística de crises de pânico acompanhadas pelo início abrupto de alucinações auditivas ou de ideias delirantes, a maior ocorrência de sintomas positivos em indivíduos com *panic-psychosis subtype* e uma maior preservação cognitiva e da consciência de morbidade desses pacientes. Ou seja, o encontro dessas características clínicas evidencia justamente a existência de pacientes que, em posse de uma maior capacidade cognitiva global, são capazes de perceber o próprio acometimento por uma doença e de identificar e denominar com mais clareza as alterações psicopatológicas que apresentam. Isso se reflete nos questionários como maior pontuação para os sintomas positivos, mas também promove maior existência desses sintomas, visto que a maioria deles só existe quando é denominada pelos pacientes, o que resulta em angústia no momento de sua ocorrência.

Ulas e colaboradores²⁵ utilizaram apenas a Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) e observaram, em 2007, maior intensidade dos sintomas positivos entre os pacientes com esquizofrenia com crises de pânico e uma diferença não significativa na intensidade dos sintomas positivos em um grupo semelhante em 2010.²⁹ Higuchi e colaboradores,³⁰ também não tendo encontrado relação entre crises de pânico e os sintomas positivos da PANSS, utilizaram apenas uma análise quantitativa. Os autores que chegaram mais próximo de uma análise qualitativa, ainda que utilizando a PANSS, foram Lysaker e Salyers.²⁶ Eles encontraram correlação positiva entre alucinações e sintomas de pânico (0,27), de ansiedade social (0,29) e preocupações amedrontadoras (0,25), além de maior ocorrência de alucinações no grupo de pacientes com esquizofrenia com ansiedade grave. Contudo, o tipo de alucinação não foi especificado, assim como a qualidade dos demais sintomas psicóticos, como o delírio. Outros autores, ainda que não se utilizando de gru-

pos de comparação, e com amostras pequenas, observaram a relação entre alucinações auditivas e crises de pânico.^{21,28} A relação entre a qualidade dos delírios e a crise de pânico foi observada apenas em um relato de caso por Bermanzohn e colaboradores.³¹ No caso, o paciente apresentava percepções delirantes, que estão incluídas entre os sintomas schneiderianos de primeira ordem, e um delírio de que teria seus órgãos sexuais cortados, vivenciando, assim, uma ameaça à integridade corporal. Bayle e colaboradores,²⁷ apesar de não especificarem os delírios e alucinações observados, identificaram, em uma amostra de 40 pacientes, a ocorrência de crises de pânico em 19 deles, sendo que em 7 indivíduos os ataques eram espontâneos e, nos outros 12, desencadeados pelos sintomas positivos, de modo que distinguem duas situações clínicas. Neste último estudo, também não se avaliou a qualidade dos sintomas psicóticos.

Transtorno obsessivo-compulsivo

Os fenômenos obsessivo-compulsivos (OCs) na esquizofrenia têm recebido mais atenção nos últimos anos. Westphal,³² em 1878, apresentou a hipótese de que o transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) é uma variante ou um pródromo (sinal anunciador) da esquizofrenia. Bleuler³³ acreditava que alguns pacientes que sofriam de sintomas obsessivos crônicos apresentavam, de fato, esquizofrenia. Já Stengel³⁴ criou a hipótese de uma possível interação entre as manifestações OCs neuróticas e as reações psicóticas durante o curso da doença como parte dos mecanismos de defesa adaptativos.

Estudos mais recentes, no entanto, apontam que pacientes com esquizofrenia e TOC apresentam funcionamento mais pobre, bem como maiores prejuízos neuropsiquiátricos do que pacientes com esquizofrenia sem TOC.³⁵⁻³⁹ Evidências

clínicas e neurobiológicas sugerem que a apresentação simultânea de esquizofrenia e TOC representa uma entidade clínica distinta, caracterizando, assim, um subgrupo que muitos pesquisadores chamam de “esquizo-TOC” ou “esquizofrenia obsessivo-compulsiva”.⁴⁰

Os sintomas OCs em pacientes com esquizofrenia podem assumir variadas apresentações clínicas, como temor de contaminação e delírios e alucinações de caráter sexual, religioso, agressivo ou somático, com ou sem compulsões acompanhadas, tais como as de limpeza, verificação, acumulação e repetição. As obsessões são geralmente de difícil identificação em pacientes com esquizofrenia, pois muitas vezes se confundem com sintomas psicóticos, como os delírios. Pacientes com obsessões reconhecem tais pensamentos como provenientes de sua própria mente e assim conseguem, de certa forma, resistir a eles. Porém, muitos não conseguem fazer tal distinção, sendo necessário um aprofundamento na investigação do caso.

O número de pacientes com esquizofrenia e TOC pode variar muito. Diversas pesquisas⁴¹ apontam um percentual entre 1,1 e 59,2%. Tal variedade decorre da dificuldade em distinguir comportamentos obsessivos de delírios. Em um estudo, Fenton e McGlashan⁴² observaram uma taxa significativamente maior de sintomas OC na esquizofrenia crônica (12,8%). Berman e colaboradores³⁵ examinaram 120 pacientes, utilizando como base os critérios da terceira edição do *Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais* (DSM-III-R), mediante um questionário clínico estruturado, e encontraram uma taxa de prevalência de TOC em esquizofrenia em 15% dos casos. Essa prevalência é muito superior à encontrada na população em geral, e tais pacientes tendem a apresentar piores resultados nas áreas de relações sociais, de emprego, psicopatologia e funcionamento glo-

bal. Assim, a investigação ativa de sintomas OCs deve ser rotineiramente realizada na prática clínica, permitindo uma direção terapêutica ampliada e favorecedora de uma melhor evolução.

DEPENDÊNCIA DE ÁLCOOL E OUTRAS DROGAS

As dependências de álcool e outras drogas são as comorbidades mais comuns na esquizofrenia. Estima-se que quase metade dos pacientes com o transtorno apresente dependência de alguma substância. O Epidemiologic Catchment Area Study (ECA) observou, em uma amostra comunitária, prevalência de 47% para transtornos decorrentes do uso de substâncias entre pacientes com esquizofrenia. Entre as substâncias mais comumente causadoras de dependência, em primeiro lugar aparece o álcool, com uma prevalência de 38%, seguido pela cocaína e pela maconha.⁴³ Entre pacientes com esquizofrenia em ambientes de tratamento, essa comorbidade é ainda mais significativa, podendo chegar a uma prevalência de 80%.⁴⁴ Se levarmos em consideração substâncias como a cafeína e o tabaco, a prevalência de abuso de substâncias chega a até 90%.⁴⁵

Os pacientes que apresentam a comorbidade de dependência de substâncias costumam ser homens jovens que iniciaram o abuso antes do surgimento da esquizofrenia, que tinham um nível melhor de funcionamento antes da doença, mas nos quais o transtorno começou mais precocemente.⁴⁶ Tal perfil está relacionado com o papel das drogas, em especial a maconha, sobre a abertura de quadros psicóticos crônicos. O efeito da *Cannabis* é causador de sintomas psicóticos,⁴⁷ e a exposição precoce a essa substância antecipa o início do acometimento pela esquizofrenia.^{47,48} As demais drogas, como o álcool, a cocaína e seus derivados (p.

ex., o *crack*) sendo causadoras de sintomatologia psicótica e de dano neurológico, são também potenciais despertadores de esquizofrenia em um aparelho psíquico muitas vezes já fragilizado, o que se reflete pela ocorrência dos sintomas depressivos e ansiosos discutidos anteriormente neste capítulo. Estes, muitas vezes, antecedem o início dos sintomas positivos e negativos e favorecem tanto o abuso como a dependência de substâncias. Em resumo, o paciente se insere em um ciclo patológico, uma vez que, antes do início do quadro de esquizofrenia, apresenta sintomas menores que favorecem o abuso de substâncias, e o desenvolvimento de uma dependência propicia o início da psicose. Em seguida, o início da psicose aumenta ainda mais a gravidade de sintomas como a depressão e perpetua as dependências.

Durante o curso da esquizofrenia, o abuso de substâncias psicoativas piora significativamente o prognóstico da doença, estando relacionado com um maior número de recorrências e de internações psiquiátricas, maior disfunção sócio-ocupacional e maior risco de suicídio.⁴⁸ A piora do curso da esquizofrenia se dá por uma ação direta das substâncias sobre os sintomas dessa psicose, mas também pela interação entre tais substâncias e os fármacos utilizados com fim terapêutico, como antipsicóticos e antidepressivos. Nesse caso, mesmo drogas com menor potencial de modificação comportamental, como a cafeína e o álcool, são relevantes, visto que atuam na farmacocinética dos psicotrópicos mediante menor absorção e maior metabolização, via estimulação do complexo do citocromo P450. Além de tais influências, a adesão à medicação também fica significativamente mais comprometida entre pacientes com a comorbidade de dependência de álcool e outras drogas, uma vez que a consciência de morbidade fica ainda mais prejudicada e que se ampliam os efeitos

colaterais de longo prazo dos antipsicóticos, como a discinesia tardia.

Para os pacientes com esquizofrenia e dependência de substâncias, deve-se abandonar o raciocínio clínico hierárquico, que tende a ver a dependência como uma consequência da desorganização ou ineficácia do tratamento para esquizofrenia. A estratégia de tratamento deve incluir ambas as condições, inserindo o paciente, ainda que este sofra de um transtorno mental maior, em estratégias intensivas de intervenção sobre dependências. No formato brasileiro de assistência, o paciente deverá se utilizar dos recursos gerenciados pelos Centros de Atenção Psicossocial Álcool e Drogas (CAPS AD), assim como de grupos de apoio mútuo e de acompanhamento médico integrado, em virtude da maior chance de apresentar doenças físicas.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerar as comorbidades psiquiátricas na esquizofrenia demanda do clínico aprofundamento na investigação psicopatológica, que não deve se restringir ao reconhecimento de sintomas positivos e negativos. A importância de tal investigação se dá pelo papel habitualmente agravador das comorbidades psiquiátricas na intensidade e na evolução clínicas. Esse papel pode influenciar decisivamente a estabilização da doença. O abuso de substâncias e as comorbidades depressivas e ansiosas costumam atuar como forças propulsoras, empurrando o paciente suscetível para um acometido pela esquizofrenia e, posteriormente, para uma evolução com persistência de sintomas positivos e negativos e progressivo declínio sócio-ocupacional.

QUADRO 11.1 Critérios (CID-10) para depressão pós-esquizofrenia (F20.4)

Episódio depressivo eventualmente prolongado que ocorre ao fim de uma afecção esquizofrênica. Apresentar ao menos um ou mais sintomas esquizofrênicos “positivos” ou “negativos” que se apresentam, mas não se sobrepõem, ao quadro clínico.

Sintomas positivos

- () Delírios, ideias delirantes, pensamentos irrealis
- () Alucinações auditivas e visuais
- () Confusão mental; pensamento e discurso desorganizados
- () Ansiedade excessiva
- () Agressividade

Sintomas negativos

- () Lentidão psicomotora
- () Embotamento definido de afeto
- () Passividade e falta de iniciativa
- () Pobreza da qualidade ou do conteúdo da fala
- () Comunicação não verbal pobre na expressão facial, no contato olho a olho, na modulação da voz ou na postura
- () Desempenho social e autocuidado deficientes

Apresentar maior risco de suicídio.

Os critérios gerais para esquizofrenia (F20.0 – F20.3) devem ter sido preenchidos em algum momento anteriormente, mas não são preenchidos no presente.

Se os sintomas esquizofrênicos ainda são aparentes e proeminentes, deve-se manter o diagnóstico da forma clínica apropriada da esquizofrenia.

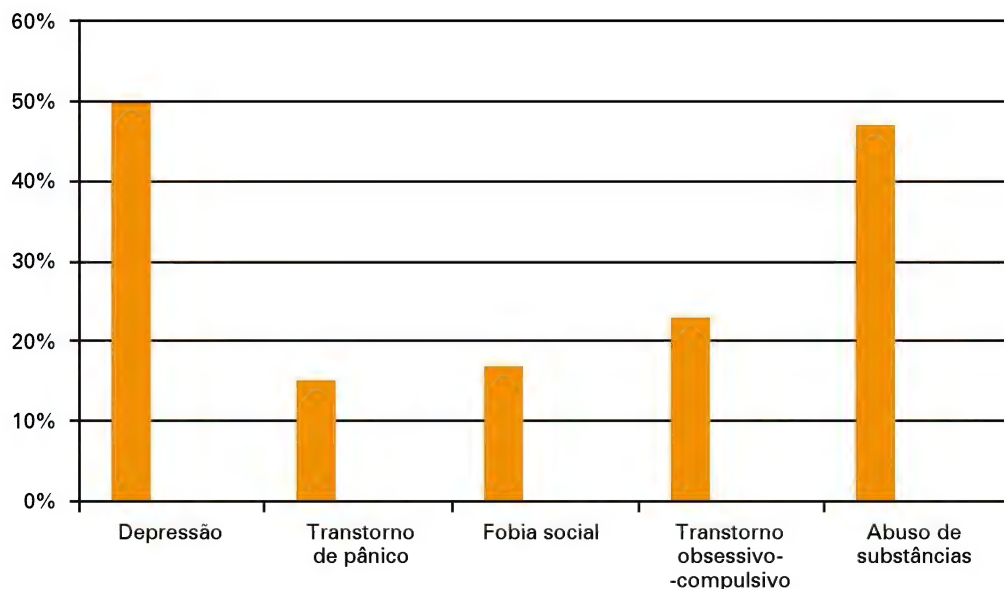


Figura 11.1

Prevalências das comorbidades psiquiátricas na esquizofrenia.

Fonte: Com base em Buckley e colaboradores.¹

Dessa forma, inserir no tratamento uma estratégia também para as comorbidades identificadas parece fundamental para interromper grande parte dos agentes patológicos da esquizofrenia e, assim, impedir a evolução de uma condição que não se apresenta como um simples estado estático (existente ou inexistente), mas como uma condição crônica, progressiva e degenerativa.

REFERÊNCIAS

1. Buckley PF, Miller BJ, Lehrer DS, Castle DJ. Psychiatric Comorbidities and Schizophrenia. *Schizofr Bull.* 2009;35(2):383-402.
2. Herz MI, Melville C. Relapse in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 1980;137(7):801-5.
3. Koreen AR, Siris SG, Chakos M. Depression in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 1993;150(11):1643-8.
4. Siris SG. Diagnosis of secondary depression in schizophrenia: implications for DSM-IV. *Schizofr Bull.* 1991;17(1):75-98.
5. Güçlü O, Erkriran M, Aksu EE, Aksu H. Clinical correlates of social anxiety disorder comorbidity in schizophrenia. *Turk Psikiyatri Derg.* 2012; 23(1):1-8.
6. Kobayashi N, Tajiri J, Takano M. Transient psychosis due to painless thyroiditis in a patient with anxiety disorder: a case report. *J Med Case Reports.* 2011;31(5):534.
7. Wigman JT, van Nierop M, Vollebergh WA, Lieb R, Beesdo-Baum K, Wittchen HU, et al. Evidence that psychotic symptoms are prevalent in disorders of anxiety and depression, impacting on illness onset, risk, and severity-implications for diagnosis and ultra-high risk research. *Schizophr Bull.* 2012;38(2):247-57.
8. Saha S, Scott J, Varghese D, McGrath J. Anxiety and depressive disorders are associated with delusional-like experiences: a replication study based on a National Survey of Mental Health and Wellbeing. *BMJ.* 2012;2(3).
9. Varghese D, Scott J, Welham J, Bor W, Najman J, O'Callaghan M, et al. Psychotic-like experiences in major depression and anxiety disorders: a population-based survey in young adults. *Schizophr Bull.* 2011;37(2):389-93.
10. Lysaker PH, Yanos PT, Outcalt J, Roe D. Association of stigma, self-esteem, and symptoms with concurrent and prospective assessment of social anxiety in schizophrenia. *Clin Schizophr Relat Psychoses.* 2010;4(1):41-8.
11. Lysaker PH, Salvatore G, Grant ML, Proccacci M, Olesek KL, Buck KD, et al. Deficits in theory of

- mind and social anxiety as independent paths to paranoid features in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2010;124(1-3):81-5.
12. Martin JA, Penn DL. Social cognition and sub-clinical paranoid ideation. *Br J Clin Psychol.* 2001;40(Pt 3):261-5.
 13. Freeman D, Fowler D. Routes to psychotic symptoms: Trauma, anxiety and psychosislike experiences. *Psychiatry Res.* 2009;169(2):107-12.
 14. Veras AB, Nascimento JS, Rodrigues RL, Guimarães ACA, Nardi AE. Psychotic symptoms in social anxiety disorder patients: report of three cases. *Int Arch Med.* 2011;4:12-6.
 15. Michail M, Birchwood M. Social anxiety disorder in first-episode psychosis: incidence, phenomenology and relationship with paranoia. *Br J Psychiatry.* 2009;195(3):234-41.
 16. Cassano GB, Pini S, Saettoni M, Rucci P, Dell'Oss L. Occurrence and clinical correlates of psychiatric comorbidity in patients with psychotic disorders. *J Clin Psychiatry.* 1998;59(2):60-8.
 17. Labbate LA, Young PC, Arana GW. Panic disorder in schizophrenia. *The Can J Psychiatry.* 1999;44(5):488-90.
 18. Kahn JP, Puertollano MA, Schane MD, Klein DF. Adjunctive alprazolam for schizophrenia with panic anxiety: clinical observation and pathogenetic implications. *Am J Psychiatry.* 1998;145(6):742-4.
 19. Heun, R., Maier, W. Relation of schizophrenia and panic disorder: evidence from a controlled family study. *Am J Med Genet.* 1995;60(2):127-32.
 20. Hofmann SG. Relationship between panic and schizophrenia. *Depress Anxiety.* 1999;9(3):101-6.
 21. Kahn JP, Meyers JR. Treatment of comorbid panic disorder and schizophrenia: evidence for a panic psychosis. *Psychiatric Annals.* 2000;30(1):29-33.
 22. Craig T, Hwang MY, Bromet EJ. Obsessive-compulsive and panic symptoms in patients with first-admission psychosis. *Am J Psychiatry.* 2002;159(4):592-8.
 23. Achim AM, Maziade M, Raymond E, Olivier D, Merette C, Roy MA. How prevalent are anxiety disorders in schizophrenia? A meta-analysis and critical review on a significant association. *Schizophr Bull.* 2011;37(4):811-21.
 24. Somers JM, Goldner EM, Waraich P, Hsu L. Prevalence and incidence studies of anxiety disorders: a systematic review of the literature. *Can J Psychiatry.* 2006;51(2):100-13.
 25. Ulas H, Alptekin K, Akdede BB, Tümüklü M, Akvardar Y, Kitis A, et al. Panic symptoms in schizophrenia: comorbidity and clinical correlates. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2007;61(6):678-80.
 26. Lysaker PH, Salyers MP. Anxiety symptoms in schizophrenia spectrum disorders: associations with social function, positive and negative symptoms, hope and trauma history. *Acta Psychiatr Scand.* 2007;116(4):290-8.
 27. Bayle FJ, Krebs MO, Epelbaum C, Levy D, Hardy P. Clinical features of panic attacks in schizophrenia. *Eur Psychiatry.* 2001;16(6):349-53.
 28. Savitz AJ, Kahn TE, McGovern KE, Kahn JP. Carbon dioxide induction of panic anxiety in schizophrenia with auditory hallucinations. *Psychiatry Res.* 2011;189(1):38-42.
 29. Ulas H, Polat S, Akdede BB, Alptekin K. Impact of panic attacks on quality of life among patients with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2010;34(7):1300-5.
 30. Higuchi H, Kamata M, Yoshimoto M, Shimisu T, Hishikawa Y. Panic attacks in patients with chronic schizophrenia: a complication of long-term neuroleptic treatment. *Psychiatry Clin Neurosci.* 1999;53(1):91-4.
 31. Bermanzohn PC, Arlow PB, Albert C, Siris SG. Relationship of panic attacks to paranoia. *Am J Psychiatry.* 1999;156(9):1469.
 32. Westphal K. Ueber Zwangsvorstellungen. *Archiv Fur psychiatrie und Nervenkrankheiten.* 1878;8:734-50.
 33. Bleuler E. *Dementia Praecox or the Group of Schizophrenias.* New York: Internatioal University Press; 1956.
 34. Stengel E. A study on some clinical aspects of the relationship between obsessional neurosis and psychotic reaction types. *BMJ.* 1945;91:166-87.
 35. Berman I, Kalinowski A, Berman SM, Lengua J, Green AL. Obsessive and compulsive symptoms in chronic schizophrenia. *Compr Psychiatry.* 1995;36(1):6-10.
 36. Fenton WS, McGlashan TH. The prognostic significance os obsessive-compulsive symptoms in schitophrenia. *Am J Psychiatry.* 1986;143(4):437-41.
 37. Hwang MY, Hollander E. Schizophrenia with obesessive-compulsive features: clinical and neuropsychological study. In: *Proceedings of the 31st annual meeting of the American College of Neuropsychopharmacology*; 1992. San Juan, Puerto Rico: Brentwood; 1992.
 38. Hwang MY, Opler LA. Management of schizophrenia with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatric Annals.* 2000.
 39. Samuels J, Nestadt G, Wolyniec P. Obsessive-compulsive symptoms in schizpphrenia (abstract). *Schizophr.* 1993.
 40. Poyurovsky M, Hramenkov S, Isakov V, Rauchverger B, Modai I, Schneidman M. Obsessive-compulsive disorder in hospitalized patients with chronic schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2001;102(1):49-57.
 41. Bland RC, Newman SC, Orn H. Schizophrenia: lifetime comorbidity in a community sample. *Acta Psychiatr Scand.* 1987;75(4):383-91.

42. Fenton WS, McGlashan TH. The prognostic significance of obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1986;143(4): 437-41.
43. Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL, et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA*. 1990;264(19):2511-8.
44. Hwang MY, Bermanzohn PC. Schizophrenia and comorbid conditions: diagnosis and treatment. Washington, DC: American Psychiatric Press; 2005.
45. Ziedonis DM. Comorbid psychopathology and cocaine addiction. In: Kosten TR, Kleber HD, editors. *Clinician's Guide to Cocaine Addiction: theory, research, and treatment*. New York: Guilford; 1992. p. 337-60.
46. Arendt M, Rosenberg R, Foldager L, Perto G, Munk-Jørgensen P. Cannabis-induced psychosis and subsequent schizophrenia-spectrum disorders: follow-up study of 535 incident cases. *Br J Psychiatry*. 2005;187:510-5.
47. Large M, Sharma S, Compton MT, Slade T, Nielssen O. Cannabis use and earlier onset of psychosis: a systematic meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68(6):555-61.
48. Wesermayer JW. Schizophrenia and drug abuse. In: Tasman A, Riba MB, editors. *American Psychiatric Press Review of Psychiatry*. v. 11. Washington: American Psychiatric Press; 1992. p. 379-401.
49. Organização Mundial da Saúde. Classificação de transtornos mentais e de comportamento da CID-10. Porto Alegre: Artes Médicas; 1992.

LEITURA SUGERIDA

Turnbull G, Bebbington P. Anxiety and the schizophrenic process: clinical and epidemiological evidence. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2001;36(5):235-43.

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

Tratamento farmacológico da esquizofrenia: antipsicóticos de primeira geração

Fabiano Rosa Agostinho
Sergio Tamai
Antônio Geraldo da Silva
Itiro Shirakawa

INTRODUÇÃO

Historicamente, Delay e Denicker¹ foram os primeiros a descrever, em 1952, a ação antipsicótica da clorpromazina. Eles observaram que substâncias com propriedades anti-histamínicas, quando utilizadas em pacientes com esquizofrenia, causavam “neurolepsia”, uma forma de lentificação ou ausência de movimentos motores, assim como indiferença comportamental.² Esses fármacos foram, portanto, denominados “neurolépticos” típicos, convencionados ou de primeira geração (APGs).^{3,4}

Vinte anos depois, verificou-se que a ação antipsicótica da clorpromazina ocorria pelo antagonismo aos receptores D_2 pós-sinápticos no sistema mesolímbico.⁵ A hiperatividade dessa via foi considerada a responsável pelos delírios, pelas alucinações, pelas alterações do comportamento, pelas alterações nas associações do pensamento e pela agitação psicomotora. Deu-se o nome de “positivos” a esse conjunto de sintomas.⁶

Os APGs foram divididos em de alta e de baixa potência. Os de alta potência, ou incisivos, estão associados a alto risco de sintomas extrapiramidais (SEPs – tremores, rigidez muscular e catatonia),

a risco moderado de sedação e a baixo risco de hipotensão ortostática, taquicardia, efeitos anticolinérgicos e adrenérgicos (Tab. 12.1). Já os de baixa potência estão associados a menor risco de SEPs, porém a maior possibilidade de sedação, hipotensão e taquicardia, além de efeitos anticolinérgicos e adrenérgicos (Tab. 12.2). Ambos, APGs incisivos e sedativos, acarretam efeitos adversos importantes, como déficits cognitivos, SEPs e disforia, o que compromete a adesão ao tratamento e, consequentemente, a qualidade de vida.⁷

Este capítulo apresenta o manejo do tratamento farmacológico para os episódios psicóticos da esquizofrenia, do transtorno esquizotípico, do transtorno delirante persistente e de psicoses agudas, transitórias, induzidas por substâncias e orgânicas. A reversão desses quadros envolve uso de antipsicóticos (APs).

FASES DO TRATAMENTO

O tratamento da esquizofrenia deve levar em conta as fases da doença (fase aguda, de estabilização e de manutenção),⁸ conforme ilustrado na Figura 12.1.

Tabela 12.1**Antipsicóticos de primeira geração de alta potência, ou incisivos**

Classe	Substância	Nome comercial
APG de alta potência	Flufenazina	Flufenan®
	Pimozida	Orap®
	Sulpirida	Dogmatil® Equilid®
	Trifluoperazina	Stelazine®
	Pipotiazina	Piportil L4®
	Haloperidol	Haldol® Haldol Decanoato® Halo® Genérico

Tabela 12.1**Antipsicóticos de primeira geração de baixa potência, ou sedativos**

Classe	Substância	Nome comercial
APG de baixa potência	Clorpromazina	Amplictil® Longactil® Genérico
	Levomepromazina	Neozine® Levozine®
	Periciazina	Neuleptil®
	Tioridazina	Melleril®

**Figura 12.1**

Fases evolutivas referentes ao curso da esquizofrenia.

Fase aguda

O paciente chega ao psiquiatra no momento da crise, o surto propriamente dito, podendo mostrar-se agitado, desorganizado, desagregado, catatônico. Chama-se essa fase de “agnda”. Aqui, deve-se colher uma anamnese subjetiva com o paciente e complementá-la com dados fornecidos pelos familiares. O exame clínico é de extrema importância para fundamentar a hipótese diagnóstica, a solicitação de exames ou a avaliação neurológica.

O suicídio ocorre em 10 a 15% dos casos de esquizofrenia. Deve ser dada atenção especial em caso de tentativas anteriores de suicídio, humor depressivo atual e ideação suicida, os quais podem ser preditivos de uma tentativa de suicídio subsequente.^{9,10}

Quando o paciente coloca em risco sua integridade ou a de terceiros, são indicadas a internação e a utilização de contenção mecânica até que a medicação administrada surta efeito. De qualquer forma, o uso de um antipsicótico é a regra.⁹

Indicações para internação

A internação é indicada para casos em que houver:^{9,10}

- ameaça grave a si próprio ou a outros;
- incapacidade de autocuidado;

- risco de agressão à ordem pública;
- necessidade de supervisão constante;
- existência de problemas médicos gerais ou psiquiátricos que tornem o tratamento ambulatorial inseguro ou pouco efetivo.

Objetivos do tratamento

A partir do diagnóstico de esquizofrenia, deve-se ter como objetivo a remissão total dos sintomas ou, o que é mais comum, o mínimo de sintomas residuais. O objetivo principal do tratamento na fase agnda é a intervenção precoce e a minimização, da sintomatologia da psicose, segnidadas do controle ambulatorial dos pacientes.¹¹ Acredita-se que, quanto maior o tempo de psicose não tratada, menor a resposta a APs.¹² Assim, podemos pontuar os objetivos específicos da fase agnda conforme demonstrado na Tabela 12.3.

A escolha do antipsicótico

Recentemente, uma metanálise¹³ demonstrou que os diversos APs são diferentes em eficácia. Outro estudo aponta que os antipsicóticos de segnnda geração (ASGs) são mais eficazes que os APGs para o tratamento do primeiro episódio psicótico (PEP).^{12,14} Para a melhor escolha

Tabela 12.1

Objetivos do tratamento da fase aguda

Prevenir danos
Controlar distúrbios do comportamento
Suprimir sintomas
Promover retorno rápido ao melhor nível de funcionamento
Desenvolver uma aliança com o paciente e sua família
Formular planos de tratamento de curto e longo prazos
Conectar o paciente com sistema de atendimento na comunidade

do AP a ser empregado, podemos utilizar critérios de preferência:

- resposta prévia (melhor preditor de resposta);
- perfil de efeitos colaterais;
- preferência do paciente;
- nível de adesão ao tratamento;
- intolerância aos efeitos colaterais extrapiramidais;
- doenças orgânicas ou condições físicas associadas;
- mulheres com alterações do ciclo menstrual;
- pacientes com fatores de risco para síndrome metabólica;
- pacientes cardiopatas, pela possível interferência no intervalo QT;
- idade gestacional, pelo risco de complicações no primeiro trimestre.

Manejo dos antipsicóticos de primeira geração

Mesmo com a utilização de APGs na fase aguda, os diagnósticos diferenciais podem ser firmados com fidedignidade, devido à latência até o início do efeito terapêutico.¹² Os APGs apresentam latência de 7 a 10 dias para o início do efeito te-

rapêutico sobre a psicose, apesar de ocorrerem logo no início sedação, redução da agitação e ansiedade. Os efeitos plenos podem ser observados, em geral, de 3 a 12 semanas, com pouco benefício adicional depois desse período (exceto clozapina).

A dose recomendada é aquela que seja eficaz, com o mínimo de efeitos colaterais e sem comprometer a adesão ao tratamento, sendo eficaz no controle dos sintomas.¹⁵ A dose deve ser titulada lentamente até a dose terapêutica-alvo do APG, e a resposta, avaliada em 2 a 4 semanas (Tab. 12.4). Devido ao lento efeito dos APGs, procura-se evitar a elevação prematura da dose. Se o paciente não estiver melhorando, devem-se avaliar outros fatores, como a não adesão ao medicamento.^{16,17}

Para o indivíduo que nunca fez uso de um APG, recomenda-se iniciar com doses mais baixas, em razão da maior sensibilidade aos APs de pacientes com PEP.¹⁸ Na presença de efeitos colaterais proeminentes em 2 a 3 dias, deve-se trocar o APG. O tratamento inicial não deve ultrapassar o equivalente a 5 a 10 mg de haloperidol.¹⁹ Devem-se agnardar ao menos duas semanas de ausência de resposta para o aumento gradual da dose até 15 mg/

Tabela 12.1

Dosagem via oral recomendada de antipsicóticos selecionados no tratamento da fase aguda

Antipsicóticos de primeira geração					
Antipsicótico	Dose inicial (mg/dia)	Intervalo de doses	Dose-alvo para o PEP (mg/dia)	Dose-alvo para múltiplos episódios (mg/dia)	Dose máxima (mg/dia)
Clorpromazina	50-150	2-4 × ao dia	300-600	300-1.000	1.000
Flufenazina	0,4-10	2-3 × ao dia	2,4-10	10-20	20-40
Haloperidol	1-10	1-2 × ao dia	1-4	3-15	20
Pimozida	1-4	2 × ao dia	1-4	2-12	16

PEP: primeiro episódio psicótico.

dia, sempre verificando a adesão ao tratamento. Em caso de ansiedade, insônia ou agitação, podem-se associar benzodiazepínicos (BZDs) como clonazepam ou lorazepam.

Medicamentos adjuvantes

Medicamentos adjuvantes também costumam ser prescritos para comorbidades, especialmente na fase aguda. Os BZDs podem ser usados para tratar a catatonia, assim como para diminuir a ansiedade e a agitação até que o antipsicótico tenha tido tempo para o início do efeito terapêutico.^{9,10} Os estabilizadores do humor e os betabloqueadores podem ser utilizados para reduzir a hostilidade e a agressividade. Os antidepressivos (ADs) podem ser considerados para o tratamento da comorbidade com depressão maior (DM) ou transtorno obsessivo-compulsivo (TOC), devendo-se monitorar a possibilidade da exacerbação da psicose. Nas associações medicamentosas, deve ser dada atenção especial às interações no metabolismo das enzimas do citocromo P450.

Monoterapia, ajuste de dose, duração adequada e controle da adesão

Qualquer AP pode ser utilizado como primeira linha no tratamento da fase aguda. A única exceção a essa regra é a clozapina, comprovada como mais eficaz no controle do processo psicótico e indicada para pacientes resistentes ou refratários.^{20,21} Todos os APs têm potências semelhantes, mas diferem no perfil de efeitos colaterais.

A via oral (VO) é a mais utilizada. A via intramuscular (IM) deve ser empregada nos pacientes que recusam a medicação, nos agitados ou com necessidade de contenção. Tem indicação por três dias

(até o controle do quadro), sendo substituída pela medicação VO. Não se indica a via endovenosa (EV), em razão de os riscos serem superiores aos benefícios.

A dose recomendada durante a fase aguda deve corresponder de 300 a 1.000 mg/dia de clorpromazina ou de 5 a 10 mg de haloperidol, com tempo mínimo de tratamento de 4 a 6 semanas.

Tempo de resposta ao tratamento com antipsicóticos de primeira geração

A resposta clínica é lenta, e o início do efeito antipsicótico é gradual.¹² O monitoramento da dose do medicamento deve ser ajustado de 2 a 4 semanas até que se atinja a dose terapêutica ou intolerabilidade aos efeitos colaterais. Em pacientes idosos ou sem história prévia de uso de APs, doses de 2 a 5 mg de haloperidol, ou equivalentes, podem gerar resposta clínica satisfatória.^{18,19} Estudos mostram que a dose terapêutica deve variar entre 10 e 15 mg de haloperidol quando todos os receptores são ocupados. Doses maiores não trazem benefícios e aumentam os efeitos colaterais.²²

Troca de antipsicótico

Diante de uma resposta parcial ou ausente, deve-se investigar baixa adesão ao tratamento, interações medicamentosas e tempo relativo de uso. Descartadas intercorrências, pode-se usar escalas clínicas como critério de avaliação da resposta. No caso de uma resposta terapêutica insatisfatória ou de efeitos colaterais intoleráveis, a troca do antipsicótico é recomendada. Novamente, a monoterapia é indicada para a segunda tentativa com o segundo AP por mais 4 a 6 semanas. Uma recomendação importante é a troca por outra classe de APs.

Fase de estabilização

Com a remissão do surto, inicia-se a fase de estabilização. Nela, deve-se aprimorar o tratamento iniciado com o objetivo de minimizar os riscos de recaídas (Tab. 12.5). Os fatores de risco para recaída são: estressores psicossociais; abuso de substância; diminuição ou retirada prematura do antipsicótico; e o próprio curso natural da doença.¹¹ Com uma resposta satisfatória, a medicação empregada deve ser mantida na mesma dose por aproximadamente seis meses. Se houver necessidade de redução da dose, procede-se de maneira cautelosa, lenta e gradativa. A redução precoce ou a descontinuação da medicação podem provocar recorrência dos sintomas psicóticos e possibilitar recaídas. Já os pacientes que recaem tomando a medicação têm sintomas mais leves em comparação àqueles que interrompem o tratamento.¹³

Fase de manutenção

As opções para essa fase incluem manutenção do esquema ou redução gradual, em intervalos mensais, objetivando a dose mínima necessária para o controle dos sintomas psicóticos, geralmente equivalente a 300 a 600 mg/dia de clorpromazina ou 5 a 10 mg de haloperidol. Nessa

fase, as revisões devem ser semanais ou quinzenais, com o objetivo de detectar os sinais e sintomas prodrômicos de uma recaída. Não existe uma estratégia confiável disponível para identificar a dose mínima eficaz para prevenir recaídas.

Para a maioria dos pacientes tratados com APGs, a dose recomendada fica muito próximo do limiar dos SEPs. Doses menores de APGs associam-se a uma melhor adesão e melhor funcionamento global.^{22,24}

O paciente estabilizado deve ser estimulado a melhorar seu desempenho global, profissional, acadêmico, familiar e psicossocial. O tratamento psicossocial, incluindo intervenção familiar, reintegração social, treinamento de habilidades, terapia cognitivo-comportamental (TCC) e psicoterapia dirigida, é eficaz nessa fase. O Programa de Tratamento Assertivo na Comunidade (PACT) é um modelo específico de cuidados baseados na comunidade.²⁵

Antipsicóticos de primeira geração injetáveis de depósito

A indicação para um AP injetável (IM) de depósito (*depot*) está baseada na adesão ao tratamento. A apresentação *depot* libera gradativamente o APG do tecido muscular para a corrente sanguínea. Essa for-

Tabela 12.1

Objetivos da fase de estabilização do tratamento da esquizofrenia

Reduzir o estresse do paciente
Melhorar a qualidade de vida do paciente
Promover suporte para prevenir a recaída
Incentivar a reintegração social
Facilitar a redução continuada dos sintomas
Consolidar a remissão dos sintomas
Promover o processo de recuperação

ma de liberação permite a obtenção de curvas plasmáticas uniformes, sem ocorrência de picos irregulares, produzindo um efeito terapêutico estável com duração de até quatro semanas. Apresenta melhor tolerabilidade do perfil de efeitos colaterais, o que facilita a adesão do paciente ao tratamento.²⁶

O AP *depot* deve ser utilizado nos pacientes que tenham experiência prévia com seu equivalente VO por cinco dias. Com isso, reduz-se a possibilidade da intolerabilidade ao medicamento de longa ação²⁷ (Tab. 12.6). A concentração das doses é separada de acordo com a quantidade de episódios (Tab. 12.7).

Farmacovigilância

O ideal é manter o paciente assintomático em relação à esquizofrenia, com o

mínimo de efeitos colaterais possível. Para isso, a escolha do APG deve ser individualizada, analisando-se as vantagens e desvantagens de sua utilização. A farmacovigilância auxilia nesse processo, pois é o monitoramento contínuo dos efeitos colaterais, da análise bioquímica, hematológica, hormonal, eletrocardiográfica e de exames relacionados à clínica do paciente.^{16,17}

Duração do tratamento

Os casos são individualizados, levando-se em consideração o contexto em que cada paciente se encontra (primeiro surto, recorrências, grau de deterioração). Durante o primeiro ano, mesmo que apresentem boa adesão e resposta ao tratamento, aproximadamente 30% dos pacientes recaem. Por se tratar de uma doença crô-

Tabela 12.6

Apresentação de antipsicóticos de depósito, dose na fase de manutenção e intervalo de doses

Fármaco	Apresentação	Dose de manutenção	Via	Intervalo de doses
Flufenazina (Enantato)	Ampolas com 1 mL contendo 25 mg/mL	25 mg	IM	2/2 semanas
Pipotiazina (Palmitato)	Ampolas com 1 mL ou 4 mL contendo 25 mg/mL	100 mg	IM	4/4 semanas
Haloperidol (Decanoato)	Ampolas com 1 mL contendo 50 mg/mL	100 mg	IM	4/4 semanas

Tabela 12.6

Número de episódios versus suspensão do medicamento

Número de episódios	Paciente assintomático e ressocializado
Episódio psicótico único	Pode-se suspender a medicação após dois anos de tratamento
Episódios recorrentes	Pode-se suspender a medicação após cinco anos de tratamento

nica, o tempo de uso da medicação é indeterminado. As principais diretrizes de tratamento recomendam, para um PEP, a manutenção da medicação por 1 a 2 anos e, para pacientes com múltiplos episódios, por 5 anos ou mais.²⁸

Propriedades específicas dos antipsicóticos de primeira geração

Clorpromazina

- Embalagens contendo 20 comprimidos de 25 e 100 mg.
- Solução injetável 25 mg/5 mL contendo 5 ampolas.
- Frascos com 40 mg/mL contendo 20 mL de solução oral a 4%.

É considerado AP sedativo de baixa potência, uma alternativa de baixo custo, efetiva para o controle dos sintomas positivos e a prevenção de recaídas, mas com menor eficácia nos sintomas negativos. Apresenta efeitos mais hipotensores, porém com menos SEPs. Sua eficácia é igual à do haloperidol em doses equivalentes.

MECANISMO DE AÇÃO

Trata-se de um inibidor dos receptores dopaminérgicos (D_1 , D_2 , D_3 e D_4) nas vias mesolímbica e mesofrontal. Tem ação nos receptores alfa-1 adrenérgicos e histaminérgicos. Por ser de baixa potência, são necessárias doses mais altas para o bloqueio D_2 . Tem metabolização hepática (CYP450-2D6) e excreção renal e hepática. Apresenta meia-vida curta (algumas horas), mas eliminação lenta (quatro semanas ou mais).

INDICAÇÕES

Esquizofrenia tanto em episódios agudos quanto na manutenção.

CONTRAINDICAÇÕES

Transtornos convulsivos, glaucoma de ângulo fechado, cardiopatias (aumento do intervalo QT), retenção urinária, discrasias sanguíneas. Não utilizar associada à levodopa em mulheres durante a gestação e na fase de amamentação e em idosos.

POSOLOGIA

A dose terapêutica está entre 50 e 1.200 mg/dia, e a dose média, entre 400 e 800 mg/dia, podendo sua posologia ser dividida em três doses diárias, no início, devido à meia-vida plasmática curta (algumas horas). Entretanto, em razão da eliminação lenta e prolongada (quatro semanas ou mais), pode ser administrada com uma dose diária.

PRECAUÇÕES

Indução de resultados falsos-positivos em testes de gravidez; alterações na dosagem da bilirrubina e de ACTH; alterações nas funções hepáticas e no eletrocardiograma (ECG); síndrome neuroléptica maligna (SNM); hipotensão postural; deve-se retirar se o paciente for realizar eletroconvulsoterapia.

SUPERDOSAGEM

Diminuição do nível de consciência, tremores, contração muscular importante. O tratamento é de suporte. Para pacientes comatosos, as vias aéreas devem ser reestabelecidas por uso de uma via orofaríngea ou tubo endotraqueal. A depressão respiratória pode exigir respiração artificial. As medidas corretivas preconizadas são a imediata lavagem gástrica e a indução do vômito, seguidas da administração de carvão ativado. A hipotensão e o colapso circulatório podem ser neutralizados pela administração endovenosa de

fluidos, plasma ou concentrado de albumina e agentes vasopressores, como a dopamina ou a noradrenalina. Para os SEPs, administrar antiparkinsonianos ou anticolinérgicos por várias semanas.

CRIANÇAS E IDOSOS

Uso não recomendado em crianças menores de 2 anos. Em idosos, utilizar com cautela. Iniciar com doses baixas e aumentar gradativamente.

GESTÇÃO E LACTAÇÃO

Evitar no primeiro e no terceiro trimestres da gestação devido ao risco de posterior teratogenicidade e SEPs no recém-nascido. Na lactação, avaliar risco/benefício, pois a clorpromazina é excretada pelo leite materno, com efeitos importantes sobre o recém-nascido. Deve ser utilizada com cautela em mulheres em idade fértil devido ao risco de uso durante o primeiro trimestre da gestação. Recomenda-se verificar possibilidade de gravidez.

Levomepromazina

- Embalagens com 20 comprimidos de 25 e 100 mg de cloridrato de levomepromazina.
- Frascos de 20 mL de solução a 1 mg/mL (1%) de cloridrato de levomepromazina.
- Frascos de 20 mL de solução a 4 mg/mL (4%) de cloridrato de levomepromazina.
- Caixas com 5 ampolas de solução injetável de 25 mg/5 mL de cloridrato de levomepromazina.
- Embalagens com 2 blísteres com 10 comprimidos de 25 mg de maleato de levomepromazina.
- Embalagens com 2 blísteres com 10 comprimidos de 100 mg de maleato de levomepromazina.

- Frascos de 20 mL de solução a 40 mg/mL de maleato de levomepromazina.

Trata-se de um AP com ação farmacológica e terapêutica muito semelhante à da clorpromazina, porém mais potente, mais sedativo, tranquilizante, anti-histamínico, antiespasmódico e antiemético, além de apresentar propriedades analgésicas (metade da potência da morfina em doses equivalentes).

MECANISMO DE AÇÃO

Bloqueia os receptores dopaminérgicos que se localizam principalmente nos sistemas mesolímbico, mesofrontal e nigrostriatal. Tem ação também nos receptores muscarínicos, histaminérgicos, noradrenérgicos e serotoninérgicos. Apresenta importante efeito hipotensor e sedativo, moderado efeito anticolinérgico e fraca ação extrapiramidal e antiemética.

É bem absorvida por VO e por via IM; passa por metabolização hepática e por excreção hepática e renal. A concentração sérica máxima é atingida em 1 a 3 horas por VO, e apresenta meia-vida de 15 a 78 horas. Seus efeitos máximos são atingidos após 20 a 40 minutos. Leva de 4 a 5 dias para alcançar o equilíbrio plasmático, e o efeito terapêutico pode demorar de 6 semanas a 6 meses.

INDICAÇÕES

Esquizofrenia, tanto no episódio agudo quanto na manutenção, manias, alucinações auditivas e como tranquilizante.

CONTRAINDICAÇÕES

Gestação, epilepsia, cardiopatia grave, disfunção hepática, retenção urinária, discrasias sanguíneas, glaucoma de ângu-

lo fechado, depressão do sistema nervoso central (SNC) ou estados comatosos, doença de Parkinson, úlcera péptica, síndrome de Reye.

POSOLOGIA

Iniciar com 25 a 50 mg três vezes ao dia, aumentando progressivamente até a dose terapêutica de 150 a 250 mg/dia. Nos episódios agudos, utiliza-se de 400 a 600 mg/dia, podendo chegar a 800 a 1.000 mg/dia.

EFEITOS COLATERAIS

De modo geral, é bem tolerada. Potencializa os hipotensores, os anti-hipertensivos, os hipnóticos, os tranquilizantes, os anestésicos e os analgésicos. Podem ocorrer sonolência, SNM e discrasias sanguíneas.

SUPERDOSAGEM

Os sintomas e os cuidados são semelhantes aos referidos para a clorpromazina.

PRECAUÇÕES

O uso concomitante com levodopa diminui o efeito desta última. Também pode apresentar falsos positivos nos testes de gravidez e na dosagem das bilirrubinas, além de interferir na excreção do ACTH.

GESTACÃO, LACTAÇÃO, CRIANÇAS E IDOSOS

Semelhantes à clorpromazina.

Haloperidol

- Caixas com 20 comprimidos de 1 e 5 mg.

- Caixas com 5 ampolas de 1 mL com 5 mg/mL.
- Caixas com 5 ampolas de 1 mL com 50 mg/mL na apresentação *depot*.
- Frascos com 30 mL com 2 mg/mL. Cada 1 mL (20 gotas) contém 2 mg de haloperidol (1 gota contém 0,1 mg de haloperidol); 2 g de haloperidol equivalem a 100 mg de clorpromazina.

Trata-se de um APG de alta potência devido a sua potente ligação com receptores D₂, considerado de primeira linha para o tratamento da esquizofrenia.

MECANISMO DE AÇÃO

Além de sua ação nos receptores D₂, apresenta ações nos receptores muscarínicos, colinérgicos, alfa-1 adrenérgicos e histaminérgicos (H1) e nos canais de cálcio, o que explica sua ação cardíaca.

Os picos de concentração plasmática pela via IM são encontrados após 20 minutos e, na VO, de 2 a 6 horas. A metabolização hepática inclui o citocromo P450 (CYP 3A4 e 2D6); 60% é excretado nas fezes, e 40% na urina. Tem meia-vida plasmática de 24 horas após administração VO; na via IM, de 21 horas. O platô de concentração plasmática é em torno de 3 a 5 dias.

INDICAÇÕES

Delírios, alucinações, mania, estados confusionais, agitação psicomotora, tiques, para o tratamento agudo e de manutenção da esquizofrenia.

CONTRAINDICAÇÕES

Doença de Parkinson e depressão do SNC.

PRECAUÇÕES

Hepatopatias, depressão, epilepsia, cardiopatias, hipertireoidismo.

POSOLOGIA

No episódio agudo, utiliza-se a dose média de 10 a 15 mg/dia, iniciando com 0,5 a 2 mg, 2 a 3 vezes ao dia, aumentando progressivamente. Nos casos de agitação psicomotora, a via parenteral (IM) pode ser necessária. Muito utilizada em esquema de tranquilização rápida em associação com a prometazina. Inicia-se com 1 ampola (= 5 mg) de 30/30 ou 60/60 minutos até que os sintomas sejam controlados. Não exceder 6 ampolas/dia (30 mg). Para manutenção, a dose varia de 5 a 15 mg/dia. Doses maiores que 20 mg/dia não apresentaram eficácia e aumentam os efeitos colaterais.

EFEITOS COLATERAIS

Sintomas extrapiramidais, hiperprolactinemia, agitação, sonolência, insônia inicial ou intermediária, xerostomia, convulsões, tremores, acatisia, hipercinesia, hipertonia, SNM, distonia e parkinsonismo.

SUPERDOSAGEM

Os sinais, os sintomas e a abordagem terapêutica são similares aos da clorpromazina.

GESTACÃO, LACTAÇÃO, CRIANÇAS E IDOSOS

Semelhantes à clorpromazina. Em crianças, a dose recomendada é de 0,1 mg (1 gota)/3 kg de peso duas vezes ao dia.

Apresentação na forma depot

A dose média é de 150 a 200 mg/mês na forma *depot* (3 a 4 ampolas), associando-se à apresentação oral até a remissão dos sintomas. Após o primeiro mês, a apresentação oral é convertida em forma injetável, dividindo-se em doses quinzenais ou semanais nos primeiros dois meses. O pico de concentração plasmática é de 3 a 9 dias, assim como para o início dos efeitos completos, e a meia-vida é de 3 semanas (21 dias). O tempo para estabilização de sua concentração plasmática leva 3 a 6 meses. Não deve ser administrado por via EV. A dose administrada deve corresponder a cerca de 20 vezes a dose oral diária. De modo geral, na prática clínica, pode-se estabelecer que uma dose de 1 a 3 mg (50 a 150 mg) é suficiente para condições psicóticas de grau leve a moderado.

INDICAÇÕES

Para pacientes psicóticos crônicos estabilizados e em tratamento de manutenção, sem adesão ao tratamento.

CONTRAINDICAÇÕES

Estados comatosos, doença de Parkinson, primeiro trimestre de gestação.

Pipotiazina

- Embalagens com 20 comprimidos de 10 mg.
- Embalagens com 1 ampola de 4 mL ou 3 ampolas de 1 mL. Cada 1 mL contém 25 mg de pipotiazina.

Trata-se de um APG de alta potência, antagonista da dopamina, que atua na via mesolímbica, principalmente nos

receptores tipo D₂. Produz bloqueio dopaminérgico nos gânglios da base da via nigroestriatal causando SEPs. Eleva os níveis de prolactina agindo no trato tuberoinfundibular do hipotálamo e atua como antagonista dos receptores muscarínicos colinérgicos, causando constipação e xerostomia. Apresenta forte ação sobre os processos psicóticos e efeito sedativo leve.

INDICAÇÕES

Sintomas psicóticos, esquizofrenia (fase aguda e manutenção), psicoses breves, mania aguda e mania psicótica, como adjuvante de estabilizadores do humor, transtorno esquizoafetivo, transtorno delirante, depressão, *delirium*, agitação em pacientes com retardo mental, agressividade e transtornos do neurodesenvolvimento.

POSOLOGIA

A dose oral média varia entre 10 e 20 mg/dia (equivalendo a 5 a 10 mg de haloperidol). A dose inicial na forma *depot* é de 100 mg IM. O intervalo entre as injeções é de 4 semanas. Para crianças abaixo de 6 anos, a dose inicial é de 12,5 mg (0,5 mL IM). De 6 a 12 anos, a dose inicial é de 25 mg (1 mL IM); para maiores de 12 anos, é entre 75 e 100 mg. Não deve ser utilizada a via EV.

EFEITOS COLATERAIS

Hipotensão postural, sedação, taquicardia, tontura, SEPs, SNM, tromboembolismo venoso (trombose venosa profunda e embolia pulmonar), discrasias sanguíneas.

CONTRAINDICAÇÕES

Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), síndrome de Sjögren, epilepsia,

retenção urinária, gestação, amamentação, menores de 2 anos, agranulocitose, porfiria, glaucoma de ângulo fechado. A associação com levodopa é contraindicada devido ao antagonismo recíproco entre levodopa e neurolépticos. Não é indicada a utilização da pipotiazina em pacientes com câncer de mama, pois um terço desses tumores é prolactino-dependente.

GESTACÃO

Ainda não há estudos com evidências de teratogenicidade na gestação. Assim, ainda é mais segura a utilização do haloperidol.

DOSOS

Iniciar com doses mínimas e incrementá-las com intervalos maiores. Atentar para a hipotensão postural e efeitos sedativos. Evitar associação com depressores do SNC, como álcool e benzodiazepínicos. Utilizar com precaução na demência (aumento de três vezes o risco de acidente vascular encefálico – AVE).

SUPERDOSAGEM

Na intoxicação, podem ocorrer agitação, *delirium*, SEPs, aumento do intervalo QT, depressão do segmento ST, bloqueio AV e arritmias cardíacas. O manejo na intoxicação baseia-se em tratamento de suporte e sintomático.

Pimozida

- Embalagens com 20 comprimidos de 1 e 4 mg.

Antipsicótico de alta potência, com início de ação lento, baixos níveis de absorção e eliminação.

MECANISMO DE AÇÃO

Bloqueia principalmente os receptores dopaminérgicos pós-sinápticos (D_2 , D_3 e D_4), porém apresenta ação sobre autor-receptores pré-sinápticos, explicando seu efeito sobre os sintomas negativos. É mais específica que o haloperidol por ser antagonista de receptores D_2 com alta afinidade para receptores 5HT7 e, em menor grau, receptores colinérgicos, histaminérgicos e 5HT2. Sua meia-vida é longa (50 a 200 horas), possibilitando a administração diária em dose única, em dias alternados ou até mesmo semanal. Apresenta pico de concentração plasmática em 6 a 8 horas, não sendo indicada para o tratamento de transtornos agudos.

Apresenta efeito significativo de primeira passagem envolvendo os CYP 3A4 e CYP 3A2, podendo inibir o metabolismo de medicamentos que sejam substratos do CYP 2D6. A principal via de eliminação é a renal.

INDICAÇÕES

Na manutenção ambulatorial ou hospitalar, após a fase aguda, na interfase de substituição dos APGs, instabilidade emocional, síndrome de Tourette, sintomas negativos da esquizofrenia, síndromes psicóticas orgânicas, transtornos delirantes, tiques, autismo infantil, transtorno dismórfico corporal, tricotilomania associada com inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRSs), síndromes dolorosas pós-herpéticas e neuralgia do triângulo.

CONTRAINDICAÇÕES

Depressão do SNC, estados comatosos, intervalo QT longo, insuficiência hepática, uso concomitante com drogas inibidoras do CYP 2D6 e 3A4 (inibidores da pro-

tease, macrolídeos, nefazodona), doença de Parkinson, insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e taquiarritmias.

POSOLOGIA

Inicia-se com doses de 1 mg/dia, elevando-se de 2 a 4 mg/dia a cada sete dias. A dose de manutenção situa-se em torno de 6 mg/dia, variando entre 2 e 12 mg/dia, sendo a dose máxima de 20 mg/dia.

EFEITOS COLATERAIS

Parkinsonismo, SEPs, SNM, insônia, cefaleia, xerostomia, hiperprolactinemia, rigidez muscular e tremor fino. Causa pouca sedação e hipotensão. Age sobre receptores opioides de forma agonista/antagonista.

SUPERDOSAGEM

SEPs, hipersalivação, sudorese, rigidez muscular, acatisia, distonias, aumento do intervalo QT e arritmias cardíacas. Apresenta baixo risco de toxicidade. Em caso de intoxicação, o tratamento é de suporte.

GESTÃO E AMAMENTAÇÃO

Não há estudos suficientes para concluir que a pimozida seja segura na gestação, sendo preferível o uso de APs mais estudados e potentes, como o haloperidol. Recomenda-se avaliar possibilidade de gestação antes de prescrever, e indica-se não amamentar.

CRIANÇAS E IDOSOS

Pode ser utilizada em crianças abaixo de 3 anos com cuidado. A dose diária não deve exceder 0,3 mg/kg/dia devido ao

seu potencial de cardiotoxicidade. Inicia-se com a metade da dose recomendada para adultos. Para síndrome de Tourette e transtorno autista hipo ou normoativo, indica-se dose aproximada de 2 mg.

Em idosos, a dose inicial é de 1 mg/dia, iniciando-se com a metade da dose recomendada para adultos. Apresenta baixo risco de hipotensão.

PRECAUÇÕES

Em cardiopatas em risco de arritmias, realizar ECG. Evitar seu uso associado com antiarrítmicos, álcool, derivados azólicos, macrolídeos e depressores do SNC, antidepressivos, clorpromazina.

Tioridazina

- Embalagens com 20 comprimidos de 10, 25, 50 e 100 mg.
- Embalagens com 20 comprimidos de 200 mg na forma *retard*.
- Frascos com 50 mL com 30 mg/mL (3%).
- A dose de 100 mg de clorpromazina é equivalente a 100 mg de tioridazina.

Trata-se de um APG com maior potencial de aumento do intervalo QT, com efeito sedativo e ansiolítico forte e efeito hipotensor moderado, com baixa tendência de causar SEPs e com baixa atividade antiemética.

MECANISMO DE AÇÃO

Age bloqueando os receptores D₂ nas vias mesolímbica, mesofrontal e nigroestriatal e apresenta menor bloqueio de D₂ quando comparada a outros APGs. Apresenta menor potência para desencadear SEPs, o que a credencia como um precursor dos

ASGs. Tem ação anticolinérgica, histamínica, noradrenérgica e serotoninérgica.

Sua concentração plasmática máxima, na apresentação *retard*, é atingida em 4 a 8 horas, e na liberação imediata, de 2 a 4 horas. É metabolizada pelo citocromo P450 2D6, e sua meia-vida é de 7 a 9 horas. O benefício máximo pode requerer de 6 semanas a 6 meses para apresentar melhora da psicose. Em contraste, a melhora de pacientes psicóticos agudos pode ser observada em 24 a 48 horas.

POSOLOGIA

A introdução deve ser gradual e fracionada em 2 a 4 tomadas diárias. A dose em um episódio agudo varia de 300 a 600 mg/dia, sendo a dose máxima de 800 mg/dia devido ao risco de retinopatia pigmentar em doses maiores. Para pacientes ambulatoriais, a dose de 50 a 300 mg/dia é suficiente. Em crianças, utiliza-se de 1 a 4 mg/kg/dia.

EFEITOS COLATERAIS

Hipotensão postural, pseudoparkinsonismo, convulsões, rigidez muscular, discinesia tardia, distonia aguda, acatisia, hiperkinesia, SNM, xerostomia, hiperprolactinemia, discrasias sanguíneas, tremores finos e SEPs.

INDICAÇÕES

Episódios agudos e manutenção na esquizofrenia, transtorno delirante, psicoses breves, transtorno cerebral orgânico. Pode ser utilizada como adjuvante aos estabilizadores do humor na mania psicótica e aos antidepressivos na depressão psicótica.

CONTRAINDICAÇÕES

Discrasias sanguíneas, depressão do SNC, síndrome do QT longo, cardiopatias.

LACTAÇÃO

Seu uso é contraindicado por ser excretado no leite materno.

CRIANÇAS E IDOSOS

Não deve ser utilizada.

PRECAUÇÕES

Realizar hemogramas seriados, assim como testes de função hepática e ECG. Devem ser realizadas avaliações oftalmológicas a cada dois anos, devido ao risco de retinopatia pigmentar.

SUPERDOSAGEM

Podem ocorrer rabdomiólise, sonolência, SEPs, coma, *torsades de pointes*, parada cardiorrespiratória, taquicardia, arritmia, hipotensão, colapso e morte. O tratamento é de suporte. O uso de vasopressores como adrenalina e dopamina é inapropriado, pois pode resultar em vasodilatação paradoxal e hipotensão. Em caso de convulsão, evitar barbitúricos.

Flufenazina

- Embalagens com 200 comprimidos de 5 mg.
- Embalagens com 50 ampolas de 1 mL contendo 25 mg/mL.

A flufenazina é um derivado fenotiazínico que difere das outras fenotiazinas

em vários aspectos: é mais potente, tem menor ação sedativa e menor efeito potencializador sobre os anestésicos e depressores do SNC.

MECANISMO DE AÇÃO

É um AP de alta potência, antagonista dos receptores D_2 e D_3 em grande intensidade, dos D_1 e D_4 em menor grau e dos receptores alfa-1, 5HT2 e H1. Sua metabolização é hepática, e a excreção é hepática e renal. Sua meia-vida é de 24 horas, levando de 2 a 5 dias para atingir o equilíbrio plasmático. O efeito antipsicótico ocorre em 4 a 7 dias, e o pico do efeito terapêutico ocorre em 6 semanas a 6 meses.

Tem ação no hipotálamo, exercendo ação depressora sobre vários componentes do sistema ativador mesodiencefálico, que envolve o controle do metabolismo basal da temperatura corpórea, do estado de vigília, da tonicidade vasomotora, da êmese e do balanço hormonal.

Apresenta forte ação extrapiramidal e fraca ação antiemética, anticolinérgica, hipotensiva e sedativa.

POSOLOGIA

A dose inicial na crise é de 2,5 a 10 mg/dia, podendo chegar a 20 mg. Para a manutenção, é de 5 mg. Na forma *depot*, utiliza-se 1 ampola a cada 15 dias, podendo levar de 3 a 6 meses para que se atinja equilíbrio plasmático.

EFEITOS COLATERAIS

Acatisia, distonia, parkinsonismo, rigidez muscular, sedação, SNM, SEPs, tremores finos.

INDICAÇÕES

Fase aguda e manutenção da esquizofrenia, depressão psicótica, psicose induzida por substâncias, tiques, transtorno esquizoafetivo, quadros psicóticos e agitação nas demências, transtorno delirante paranoide, agitação em pacientes com retardo mental e psicoses na infância.

CONTRAINDICAÇÕES

Associações com levodopa, álcool, lítio, hidróxido de magnésio, alumínio e cálcio. Tem efeito aditivo na associação com anti-hipertensivos, sendo a hipotensão ortostática um fator de risco para quedas em idosos.

SUPERDOSAGEM

Depressão do SNC, SNM, sedação, agitação, estados confusionais e desorientação, convulsões, febre, coma, hipertrofia e rigidez muscular. O manejo deve ser de suporte básico e manutenção dos sinais vitais.

GESTAÇÃO E LACTAÇÃO

Pode ocasionar efeitos teratogênicos e é excretada no leite materno.

CRIANÇAS E IDOSOS

Indicada para os transtornos psicóticos da infância, agitação, agressão, retardo mental, automutilação e síndrome de Tourette. As doses são de 0,1 a 0,5 mg/kg/dia, no máximo o equivalente a 1 mg de haloperidol.

PRECAUÇÕES

Hipotensão, SEPs, SNM, associação com outros depressores do SNC e álcool.

Trifluoperazina

- Embalagens com 20 comprimidos de 2 e 5 mg.

É um derivado da fenotiazina.

MECANISMO DE AÇÃO

Trata-se de um antagonista dos receptores D_2 nos sistemas límbico, mesofrontal, nigroestriatal e tuberoinfundibular e dos receptores colinérgicos muscarínicos, receptores alfa-1 adrenérgicos, histaminérgicos (H_1) e dos canais de cálcio.

EFEITOS COLATERAIS

Xerostomia, hipotensão postural, insônia, hiperprolactinemia, SEPs.

INDICAÇÕES

Fase aguda e manutenção da esquizofrenia, psicoses breves, mania aguda, transtorno esquizoafetivo, transtorno delirante, depressão grave, *delirium*, agitação em pacientes com retardo mental, psicoses na infância.

POSOLOGIA

A dose inicial é de 2 a 6 mg/dia. As doses habituais são de 5 a 20 mg, no máximo 30 mg/dia. Em crianças de 6 a 12 anos, podem ser usadas doses de 1 a 15

mg/dia e, após essa faixa etária, como em adultos.

CONTRAINDICAÇÕES

DPOC, asma, síndrome de Sjögren, epilepsia, câncer de mama, bexiga neurogênica, gestação, amamentação, doença de Parkinson, estados comatosos, discrasias sanguíneas e hepatopatias.

SUPERDOSAGEM

Depressão do SNC, SNM, vertigem, SEPs, sonolência, disartria, hipotensão, íleo paralítico, acatisia, confusão, desorientação, convulsões, febre e coma. O manejo é basicamente tratamento de suporte e sintomático.

GESTACÃO E LACTAÇÃO

Não há relatos de qualquer efeito teratogênico. Na amamentação, é incompatível.

CRIANÇAS E IDOSOS

Para crianças maiores de 6 anos e idosos, iniciar com doses menores, elevando-as lentamente.

REFERÊNCIAS

1. Delay J, Deniker P, Harl JM. Traitement des états d'excitation et d'agitation par une méthode médicamenteuse dérivée de la hibernothérapie. *Ann Med Psychol (Paris)*. 1952;110(2 2): 267-73.
2. Ban TA. Fifty years chlorpromazine: a historical perspective. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2007; 3(4):495-500.
3. Louzã Neto ML, Elkis H. *Psiquiatria Básica*. 2. ed. Porto Alegre: Artmed; 2007.
4. Louzã Neto, ML. Antipsicóticos. In: Cordás TA, Moreno RA, editors. *Conduitas em Psiquiatria*. Porto Alegre: Artmed; 2008.
5. Bressan RA, Costa DC, Jones HM, Ell PJ, Pilowsky LS. Typical antipsychotic drugs – D(2) receptor occupancy and depressive symptoms in Schizophrenia. *Schizophr Res*. 2002;56(1-2):31-6.
6. Liemburg EJ, Knegtering H, Klein HC, Kortekaas R, Aleman A. Antipsychotic medication and prefrontal cortex activation: a review of neuroimaging findings. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2012;22(6):387-400.
7. Mishara AL, Goldberg TE. A meta-analysis and critical review of the effects of conventional neuroleptic treatment on cognition in schizophrenia: opening a closed book. *Biol Psychiatry*. 2004;55(10):1013-22.
8. Shirakawa I. Aspectos gerais do manejo do tratamento de pacientes com esquizofrenia. *Rev Bras Psiquiatr*. 2000;22(supl 1): 56-8.
9. Mavroggiorgou P, Brüne M, Juckel G. The management of psychiatric emergencies. *Dtsch Arztebl Int*. 2011;108(13):222-30.
10. Quevedo J, Schmitt F, Kapczinski F, organizadores. *Emergências Psiquiátricas*. 2. ed. Porto Alegre: Artmed; 2008.
11. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. Arlington: APA; 1997.
12. Kayo M. Tempo de resposta a tratamento antipsicótico na esquizofrenia de início recente: um estudo randomizado e controlado de 12 semanas [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2010.
13. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2013;382(9896):951-62.
14. Zhang JP, Gallego JA, Robinson DG, Malhotra AK, Kane JM, Correll CU. Efficacy and safety of individual second-generation vs. first-generation antipsychotics in first-episode psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2013;16(6):1205-18.
15. Gardner DM, Murphy AL, O'Donnell H, Centorino F, Baldessarini RJ. International consensus study of antipsychotic dosing. *Am J Psychiatry*. 2010;167(6):686-93.
16. Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. *World J Biol Psychiatry*. 2012;13(5):318-78.

17. Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects. *World J Biol Psychiatry*. 2013;14(1):2-44.
18. Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, Davidson M, Vergouwe Y, Deet IP, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet*. 2008; 371(9618):1085-97.
19. Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, Davidson M, Vergouwe Y, Deet IP, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet*. 2008; 371(9618):1085-97.
20. Osser DN, Roudsari MJ, Manschreck T. The psychopharmacology algorithm project at the Harvard South Shore Program: an update on schizophrenia. *Harv Rev Psychiatry*. 2013;21(1): 18-40.
21. Elkis H, Meltzer HY. Esquizofrenia Refratária. *Rev Bras Psiquiatr*. 2007;29(supl II):S41-7.
22. Seeman P, Lee T. Antipsychotic Drugs: direct correlation between clinical potency and presynaptic action on dopamine neurons. *Science*. 1975;188(4194):1217-9.
23. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2010;36(2):261-76.
24. Hirsch SR, Barnes TRE. The clinical treatment of schizophrenia with antipsychotic medication. In: Hirsch SR, Weinberger DR, editors. *Schizophrenia*. Oxford: Blackwell Science; 1995.
25. Machado LF, Dahl CM, Carvalho MCA, Cavalcanti MT. Programa de tratamento assertivo na comunidade (PACT) e gerenciamento de casos (case management): Uma revisão de 20 anos na literatura. *J Bras Psiquiatr*. 2007;56(3):208-18.
26. Cordoli AV. *Psicofármacos: consulta rápida*. 4. ed. Porto Alegre: Artmed; 2011.
27. Taylor M, Ng KY. Should long-acting (depot) antipsychotics be used in early schizophrenia? A systematic review. *Aust N Z J Psychiatry*. 2013; 47(7):624-30.
28. Takeuchi H, Suzuki T, Uchida H, Watanabe K, Mimura M. Antipsychotic treatment for schizophrenia in the maintenance phase: a systematic review of the guidelines and algorithms. *Schizophr Res*. 2012;134(2-3):219-25.

Tratamento farmacológico da esquizofrenia: antipsicóticos de segunda geração

Fabiano Rosa Agostinho
Sergio Tamai
Itiro Shirakawa
Antônio Geraldo da Silva

INTRODUÇÃO

Os antipsicóticos de segunda geração (ASGs) tiveram seu início marcado com a descoberta da clozapina, na década de 1970, nos Estados Unidos. Devido ao risco de agranulocitose e ao fato de a indicação para seu uso não estar bem documentada na época, a clozapina foi retirada do mercado. Um estudo realizado por John Kane e colaboradores¹ demonstrou a superioridade dessa substância no tratamento de pacientes resistentes a outros antipsicóticos (APs). Dessa forma, a clozapina foi reintroduzida 20 anos após sua descoberta,² com indicação restrita a pacientes refratários.

PSICOFARMACOLOGIA DOS ASGs

Os ASGs caracterizam-se pelo antagonismo aos receptores D_2 e da serotonina (5HT₂).³ Também foram chamados de atípicos, em razão de sua ação nos sintomas negativos e de apresentarem poucos sintomas extrapiramidais (SEPs).^{3,4} Entre essa classe heterogênea de medicamentos, existem diferentes perfis de segurança, tolerabilidade e propriedades farmacológicas, envolvendo, sobretudo, o antagonismo a 5HT_{2A}⁵ (Tab. 13.1). Esses

fármacos estão, entretanto, fortemente associados a alterações metabólicas.⁶

São conhecidos cinco tipos de receptores de dopamina (DA), divididos em duas famílias (família de receptores D_1 e D_2) e distribuídos de formas distintas no cérebro, conforme apresentado na Tabela 13.2. Ambos os receptores, D_1 e D_2 , estão presentes no estriado (núcleo caudado e putame); o D_2 está na hipófise e na substância negra; D_3 e D_5 , no hipotálamo; D_3 , no *nucleus accumbens* e no tubérculo olfatório; e o D_4 , no córtex frontal, na medula oblonga e no mesencéfalo.

Os receptores D_2 , D_3 e D_4 (família D_2) estão relacionados entre si e desempenham um papel importante na gênese dos sintomas positivos. O bloqueio dos receptores D_2 na via mesolímbica pelos APs resulta no controle da sintomatologia positiva. Os sintomas negativos, bem como o comprometimento cognitivo e afetivo, ocorrem pela hipofunção dopaminérgica mesocortical e pelo excesso de 5HT.⁷

A 5HT, principalmente a localizada no sistema límbico e em suas projeções corticais, está relacionada às funções cognitivas e à manutenção do humor. Normalmente, a 5HT inibe a liberação de DA, seja pela ação direta no neurônio dopaminérgico, seja pela ação indireta decorrente da estimulação do neurônio

Tabela 12.6**Particularidades dos efeitos dos diferentes receptores serotoninérgicos**

Particularidades dos efeitos dos diferentes receptores de 5HT	
5HT1A	Hormônios, depressão, ansiedade, cognição, inibição de neurônios piramidais corticais
5HT2A	Sono, alucinações, estímulo à inibição da liberação de DA, liberação de GLU, excitação de neurônios piramidais corticais
5HT2C	Obesidade, humor, cognição, regulação da liberação de DA e NA
5HT3	Vômitos, regulação de interneurônios inibitórios
5HT6	Fatores neurotróficos, memória de longo prazo
5HT7	Ritmos circadianos, humor, sono

DA: dopamina; GLU: glutamato; NA: noradrenalina.

Fonte: Com base em Stahl.⁴

Tabela 12.6**Os cinco tipos de receptores de dopamina e sua distribuição no SNC**

Receptor dopaminérgico	Distribuição dos receptores dopaminérgicos no SNC										
	Área do SNC										
	Estriado	Neocórtex	Hipocampo	Hipotálamo	Hipófise	Substância negra	Tubérculo olfatório	<i>Nucleus accumbens</i>	Córtex frontal	Medula oblonga	Mesencéfalo
D ₁	X	X									
D ₅			X	X							
D ₂	X				X	X					
D ₃				X			X	X			
D ₄									X	X	X

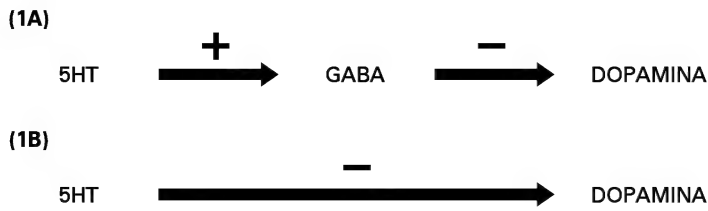
SNC: sistema nervoso central.

Fonte: Com base em Stahl,⁴ Standaert e Galanter,⁸ e Sadock e Sadock.⁹

GABAérgico, que, ao liberar GABA, inibe o neurônio dopaminérgico na liberação da DA (Fig. 13.1A). A 5HT, agindo diretamente no neurônio DA, inibe a liberação de DA tanto nos corpos celulares dopaminérgicos da substância negra do tronco cerebral quanto nos terminais axônios dos gânglios da base neostriatal (núcleo da rafe – estriado) (Fig. 13.1B). Tal via é chamada de nigroestriatal. Em ambos os casos, a 5HT age como um freio na liberação de DA.⁴

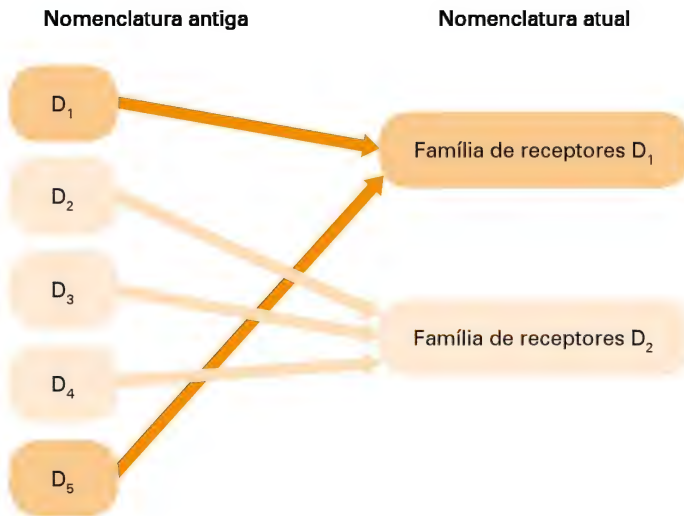
Quando não há 5HT presente no receptor 5HT2A do neurônio dopaminérgico

co nigroestriatal, este é estimulado a liberar dopamina. O excesso de DA no estriado está envolvido nos SEPs. A ação de um AP com propriedades antagonistas ao receptor 5HT2A, ao ligar-se a um receptor 5HT2A pré-sináptico de um neurônio dopaminérgico da via nigroestriatal, deixará de “frear” esse neurônio na liberação da DA. A consequência é a liberação de DA. Essa “competição”, entre a 5HT e o ASG no receptor serotoninérgico do neurônio pré-sináptico, e entre o ASG e a DA no receptor dopaminérgico pós-sináptico,

**Figura 13.1**

(1A) Mostra a estimulação da 5HT no neurônio GABAérgico, que, ao liberar GABA, inibe a liberação da DA pelo neurônio dopaminérgico. (1B) Mostra a ação direta da 5HT inibindo o neurônio dopaminérgico na liberação da DA.

Fonte: Com base em Stahl.⁴

**Figura 13.2**

Família dos receptores dopaminérgicos de acordo com a nomenclatura atual.

Fonte: Com base em Stahl.⁴

modula a atividade nessa área. O resultado dessa particularidade dos antipsicóticos atípicos, ou antipsicóticos de segunda geração (ASGs), está envolvido na diminuição dos SEPs e na melhora dos sintomas negativos.⁴

As justificativas para a relativa ausência de efeitos secundários indesejáveis de alguns dos ASGs parecem estar relacionadas à menor ocupação dos receptores D₂ (50%) e à maior ocupação de receptores 5HT₂.¹⁰⁻¹² Os ASGs também demonstram menor propensão para provocar hipoten-

são e taquicardia, bem como efeitos secundários anticolinérgicos, devido a sua menor afinidade aos receptores adrenérgicos (alfa-1 e 2) e aos receptores muscarínicos quando comparados aos antipsicóticos de primeira geração (APGs) (Tab. 13.3).

Em teoria, o tratamento ideal da esquizofrenia seria um fármaco com ação em doses clínicas que saturassem, integralmente, os receptores 5HT_{2A} no córtex pré-frontal e, ao mesmo tempo, bloqueassem suficientes receptores D₂ na área mesolímbica para reduzir os sinto-

Tabela 13.3**Efeitos da ocupação dos receptores**

Receptores e seus efeitos	
Muscarínicos M1	Boca seca, constipação, retenção urinária
Muscarínicos M3	Visão turva
Histamina H1	Sedação, fadiga, tonturas, ganho de peso, potencializador de substâncias depressoras do SNC
Alfa-1 adrenérgico	Hipotensão postural, taquicardia reflexa, congestão nasal, tonturas e vertigens, disfunção erétil e ejaculatória, tremores
Alfa-2 adrenérgico	Sonolência, hipotensão postural

SNC: sistema nervoso central.

Fonte: Com base em Stahl.⁴

mas positivos, porém sem abolir a via de recompensa. Esse fármaco também deveria bloquear pouquíssimos receptores D₂ na via nigroestriatal, evitando SEPs. Os ASGs com propriedades antagonistas de 5HT_{2A} tão potentes quanto sua propriedade antagonista de D₂ parecem desempenhar esse papel.¹³

ALGORITMO PARA O TRATAMENTO DA ESQUIZOFRENIA

O uso de algoritmos para as tomadas de decisão no tratamento das doenças é uma prática cada vez mais difundida. No caso da esquizofrenia, alguns algoritmos foram propostos, tais como o TMAP (Texas Medication Algorithm Project)¹⁴ e, mais recentemente, o IPAP¹⁵ (Fig. 13.3). Além de algoritmos, foram publicadas diretrizes e recomendações, como as da Federação Mundial das Sociedades de Psiquiatria Biológica (WFSBD),^{16,30} da American Psychiatric Association (APA),³¹ do National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)¹⁸ e do Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT).¹⁹ Todas as diretrizes e os algoritmos mencionados recomendam o uso de APs em monoterapia e o uso da clozapina em casos de pacientes identificados como resistentes ou refratários ao tratamento. Embo-

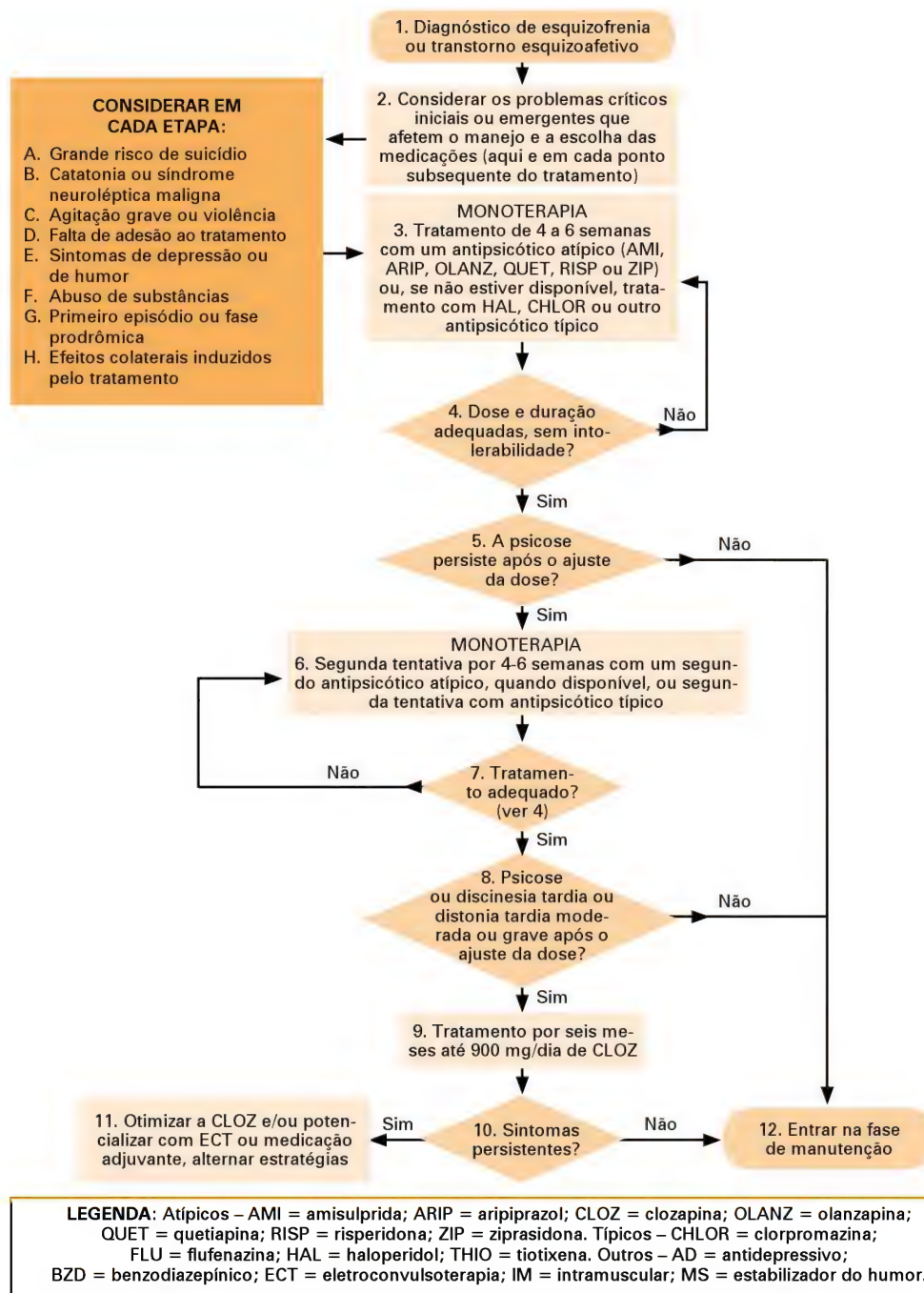
ra nenhum algoritmo mencione um medicamento de escolha no tratamento do primeiro episódio ou de fases de exacerbação, todos recomendam que sejam testados no mínimo dois APs e que ao menos um deles seja um antipsicótico de segunda geração.^{20,21} Diretrizes do PORT recomendam que não se utilize a olanzapina como tratamento de primeira linha no primeiro surto psicótico, devido ao maior risco de eventos metabólicos adversos.¹⁷

MONOTERAPIA COM ASG: AJUSTE DE DOSE, DURAÇÃO ADEQUADA E CONTROLE DA ADESÃO

Os ASGs têm eficácia semelhante aos APGs nos sintomas positivos e eficácia superior nos sintomas negativos, cognitivos e no humor. A maior vantagem dos ASGs é de acarretar menos SEPs e discinesia tardia.²¹

Em geral, são mais eficazes que os APGs por estarem menos associados a:

- risco de recaídas;
- comorbidade com o abuso de substâncias;
- disforia;
- alterações cognitivas;
- predomínio de sintomas positivos;
- efeitos colaterais sexuais/reprodutivos (com exceção da Risperidona).

Algoritmo de esquizofrenia

SOMENTE PARA O USO POR PROFISSIONAIS DA SAÚDE, NÃO PARA PACIENTES.

Figura 13.3

Algoritmo IPAP acessado em junho de 2014.

Fonte: International Psychopharmacology Algorithm Project.²²

Os ASGs são indicados para o primeiro episódio psicótico²³ por apresentarem menos SEPs,²⁴ o que melhora a adesão ao tratamento. No entanto, costumam ter custos mais elevados²⁵ quando comparados aos APGs e acarretam distúrbios no metabolismo de lipídeos e da glicose, bem como ganho de peso (Tab. 13.6).²⁶

No surto psicótico, deve-se iniciar com a menor dose possível, titulando-se de acordo com a resposta do paciente (Tab. 13.4). Os pacientes com ideação ou comportamento suicida recorrente têm indicação direta para o uso da clozapina²⁷ em qualquer momento do quadro clínico apresentado.

TEMPO DE RESPOSTA AO TRATAMENTO COM ASGs

De forma análoga ao tempo de resposta dos APGs, os ASGs atuam lentamente: de 14 a 21 dias. Muitos pacientes podem demorar ainda mais para apresentar melhora dos sintomas psicóticos, a qual costuma ser gradativa e está intimamente relacionada à utilização correta do medicamento. A adesão deve ser sempre revisada e acompanhada a cada duas semanas.²⁸

A resposta a um tratamento em curso é aferida com a utilização de escalas clínicas. A Escala de Avaliação Psiquiátrica Breve (BPRS) é muito utilizada devido a sua praticidade e ao tempo gasto para aplicá-la. O ASG deve ser trocado quando não se atingirem 30% de melhora na BPRS após duas semanas em dose adequada ou se os efeitos colaterais forem intoleráveis. Clinicamente, avalia-se a resposta ao ASG pela redução ou remissão da sintomatologia psicótica.²⁹

TROCA DO ANTIPSICÓTICO

Diante de uma resposta parcial ou ausente, deve-se investigar se houve aban-

dono do tratamento, interações medicamentosas prejudiciais e tempo adequado de uso. Não havendo uma resposta terapêutica satisfatória, os algoritmos de tratamento mais conhecidos indicam a mudança do AP. Uma recomendação importante é a troca por outra classe de AP. Essa troca pode ser realizada de forma cruzada ou não cruzada. Na troca não cruzada, reduzimos e, por fim, retiramos o primeiro AP antes de iniciarmos um segundo. Esse tipo de troca evita os inconvenientes da associação desses fármacos. Se os sintomas psicóticos estiverem proeminentes, a troca deve ser efetuada de maneira cruzada (introdução gradativa do segundo AP com redução gradativa do primeiro).¹⁸

REFRATARIEDADE

A refratariedade é definida pela utilização de dois APs em doses terapêuticas por 4 a 6 semanas cada – sendo pelo menos um deles amisulprida, aripiprazol, olanzapina, quetiapina, risperidona ou ziprasidona – sem que haja redução satisfatória da sintomatologia aferida pelas escalas BPRS ou PANSS (Escala de Sintomas Positivos e Negativos)²⁹ (Tab. 13.5). De acordo com o IPAP, entende-se como refratária a permanência de sintomas positivos, negativos, cognitivos, afetivos ou de desorganização.²²

Tratamento da esquizofrenia refratária com clozapina

Clozapina

- Embalagens com 20 e 200 comprimidos de 25 mg.
- Embalagens com 20, 30 e 450 comprimidos de 100 mg.
- Embalagens com 30 comprimidos de 25 e 100 mg.

Tabela 13.3**Dosagem recomendada (VO) de antipsicóticos selecionados no tratamento da fase aguda**

Doses habituais equivalentes entre ASGs para tratamento do surto psicótico		
Antipsicótico	Doses	Meia-vida
Risperidona	4-8 mg/dia	24
Olanzapina	10-30 mg/dia	33 (21-54)
Quetiapina	300-800 mg/dia	6,8
Ziprasidona	120-200 mg/dia	7 (3,2-10)
Aripiprazol	10-30 mg/dia	94 (75-146)
Clozapina	150-600 mg/dia	12
Paliperidona	6-12 mg/dia	23

VO: via oral.

Fonte: Adaptada de Falkai e colaboradores.³⁰**Tabela 13.3****CrITÉRIOS de remissão de acordo com a PANSS**

Dimensão	Sintoma	Item da PANSS
Positiva	Delírio	P1
	Conteúdo incomum do pensamento	G9
Desorganização	Alucinações	P3
	Desorganização conceitual	P2
	Maneirismos/Posturas	G5
Negativa	Afeto embotado	N1
	Retraimento social	N4
	Falta de espontaneidade no fluxo da conversação	N6

Considera-se remissão sintomática quando os itens descritos têm pontuação ≤ 3 , sustentada por 6 meses.Fonte: Com base em Andreasen e colaboradores.³¹

A clozapina é o medicamento de escolha para casos de refratariedade, de pacientes com comportamento violento ou agressivo, bem como ideação ou comportamento suicida recorrente.²⁷

Antes do início da clozapina, é necessária a solicitação de um primeiro hemograma, devido ao risco de agranulocitopenia em 1% dos casos.³² O tratamento é iniciado de forma gradual a fim de minimizar os riscos de efeitos colaterais no sistema cardiovascular (Tab. 13.7), como hipotensão ortostática, sedação e taquicardia. A dose inicial recomendada é

de 12,5 a 25 mg/dia, que pode ser aumentada a cada dois ou três dias até alcançar 100 mg/dia. A partir dessa dose, o aumento pode ser de 50 mg até 300 mg na segunda semana ou até de 600 mg/dia em 20 dias. A dose máxima recomendada é de 900 mg/dia. A faixa terapêutica habitual encontra-se entre 300 e 600 mg/dia.

Nas primeiras 18 semanas de tratamento, a solicitação de hemograma é semanal. Após esse período, esse exame é solicitado a cada 30 dias ou sempre que houver suspeita de baixa da imunidade.

Tabela 13.3**Principais efeitos colaterais dos ASGs**

Efeitos colaterais	Medicação antipsicótica							
	Haloperidol	Amisulprida	Clozapina	Olanzapina	Risperidona	Quetiapina	Ziprasidona	Aripiprazol
Acatisia/parkinsonismo	+++	0-+	0	0-+	0-++	0-+	0-+	+
Discinesia tardia	+++	(+)	0	(+)	(+)	?	?	?
Convulsões	+	0	++	0	0	0	0	(+)
Prolongamento de QT	+	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	+	0(?)
Anormalidades da glicose	(+)	(+)	+++	+++	++	++	0	0
Anormalidades dos lipídeos	(+)	(+)	+++	+++	++	++	0	0
Constipação	+	++	+++	++	++	+	0	0
Hipotensão	++	0	(+)	(+)	++	++	+	+
Agranulocitose	0	0	+	0	0	0	0	0
Ganho de peso*	+	+	+++	+++	++	++	0-+	+
Elevação da prolactina	+++	+++	0	(+)	++	(+)	(+)	0
Galactorreia	++	++	0	0	++	0	0	0
Dismenorreia/amenorreia	++	++	0	0	++	(+)	0	0
Sedação	+++	0-(+)	+++	+ - ++	+	++	0-(+)	0
Síndrome neuroléptica maligna	(+)	?	(+)	(+)	(+)	(+)	?	(+)

* Ganho de peso durante 6 a 10 semanas: + baixo (0-1,5 kg); ++ médio (1,5-3 kg); +++ alto (> 3 kg). 0: ausência de risco; (+): ocasionalmente, não há diferença em relação ao placebo; +: leve (< 1%); ++: algumas vezes (< 10%); +++: frequentemente (> 10%); ?: nenhuma declaração possível pela falta de dados. Nota: A frequência e a intensidade dos efeitos colaterais referem-se à informação obtida pelas companhias fornecedoras dos fármacos, Food and Drug Administration (FDA), literature adicional e outras diretrizes (APA, 2004).

Fonte: Falkai e colaboradores.³⁰

Após alguns meses de acompanhamento, podem-se fazer verificações hematológicas a cada 60 dias ou na suspeita de infecções (Tab. 13.8).

Os efeitos colaterais mais importantes são síndrome metabólica, agranulocitose e epilepsia. Na ocorrência de convulsões, a dose deve ser reduzida, e associam-se anticonvulsivantes. A sialorreia é um efeito colateral frequente que po-

de ser minimizado com a adição de anticolinérgicos. Entre os efeitos colaterais, os metabólicos merecem atenção, por aumentarem o risco de comorbidades cardiovasculares e de mortalidade.

A suspensão da clozapina só deve ser feita se não houver melhora da sintomatologia em seis meses de tratamento, devido ao mecanismo de ação ser mais lento. É condição de interrupção obriga-

Tabela 13.3**Efeitos colaterais da clozapina no sistema cardiovascular**

	Efeito colateral	Característica	Conduta
Sistema cardiovascular	Miocardite	Mais comum no 1º mês	Suspensão imediata da clozapina Não voltar a utilizá-la
	Cardiomiopatia	Mais comum ao longo do tratamento	Suspensão imediata da clozapina Não voltar a utilizá-la
	Hipertensão ortostática	Mais comum no início do tratamento Tolerância após 4 a 6 semanas	Aumento gradual da dose
	Taquicardia	Efeito dose-dependente Tolerância se desenvolve após 4 a 6 semanas	Utilizar doses menores Aumento gradual da dose Uso de betabloqueadores
	Alterações do ECG	Mais frequente em idosos Pouco significado clínico	Monitoração periódica

Fonte: Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais.³³**Tabela 13.3****Efeitos colaterais da clozapina no sistema hematológico**

Monitoração hematológica	Manter tratamento	Leucócitos > 3.500/mm ³ Neutrófilos > 2.000/mm ³ Em qualquer fase do tratamento
	Aumentar nível de alerta (dois hemogramas semanais)	Leucócitos < 3.500/mm ³ , > 3.000/mm ³ Neutrófilos < 2.000/mm ³ , > 1.500/mm ³ 18 semanas iniciais Leucócitos < 3.000/mm ³ , > 2.500/mm ³ Neutrófilos < 1.500/mm ³ , > 1.000/mm ³ Após 18 semanas
	Interromper o tratamento	Leucócitos < 3.000/mm ³ Neutrófilos < 1.500/mm ³ Plaquetas < 50.000/mm ³ 18 semanas iniciais Leucócitos < 2.500/mm ³ Neutrófilos < 1.000/mm ³ Após 18 semanas
	Não utilizar clozapina novamente	Leucócitos < 2.000/mm ³ Neutrófilos < 500/mm ³ Em qualquer fase do tratamento

Fonte: Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais.³³

tória a ocorrência de citopenia (leucócitos totais abaixo de 3.000/mm³, neutrófilos abaixo de 1.500/mm³ ou plaquetas abaixo de 100.000/mm³). Para esses pacientes, a clozapina não deverá mais ser indicada.

UTILIZAÇÃO DA CLOZAPINA E/OU ELETROCONVULSOTERAPIA

Dos pacientes tratados com clozapina, 30% não respondem adequadamente ou permanecem com sintomatologia psicóti-

ca, mesmo com doses e período adequados.³³ Se não houver resposta adequada à clozapina, o paciente é considerado respondedor incompleto ou super-refratário, e estratégias de potencialização da clozapina podem ser tentadas. Nesses casos, pode-se acrescentar eletroconvulsoterapia (ECT), com medicação adjuvante ou, ainda, alternar estratégias.³³

Propriedades específicas dos ASGs

Risperidona

- Embalagens com 10 comprimidos de 0,25 e 0,5 mg
- Embalagens com 20 comprimidos de 1, 2 e 3 mg
- Embalagem contendo frasco de 30 mL
- Ampolas com 25, 37,5 ou 50 mg de depósito de ação prolongada com duração de 14 dias
- Comprimidos de desintegração oral.

Foi o segundo ASG introduzido no Brasil. Trata-se de um derivado dos benzisoxazoles, com efeitos antagonistas serotoninérgicos (5HT₂), dopaminérgicos (D₁, D₂, D₃ e D₄) e adrenérgicos (alfa-1, alfa-2), sem atividade colinérgica. Quando prescrito em doses acima de 8 mg/dia, o perfil de efeitos colaterais é semelhante ao do haloperidol, comportando-se como APG.

INDICAÇÕES

Fase aguda e manutenção da esquizofrenia, no primeiro episódio psicótico (PEP) (em doses baixas), nas reagudizações, nos transtornos delirantes, no transtorno esquizoafetivo, no controle dos distúrbios do comportamento associados a demência. Em comparação aos APGs, demonstrou ser mais efetiva na melhora de sintomas negativos e de funções cognitivas.

É a única substância indicada para uso pediátrico, como para casos de irritabilidade associada a transtorno autístico de crianças e adolescentes, transtorno bipolar e esquizofrenia na infância. Em idosos, tem sido utilizada de maneira *off label* particularmente na psicose associada a demência. Também é indicada como adjuvante na fase de mania do transtorno bipolar (TB).

POSOLOGIA

Recomenda-se uma dose inicial para a fase aguda de 1 mg/dia, com aumento de 1 mg/dia até se atingir a faixa terapêutica de 4 a 8 mg/dia, em uma ou duas tomadas diárias. Sua meia-vida de eliminação é de 20 a 22 horas.

EFEITOS COLATERAIS

Costuma elevar os níveis séricos de prolactina. O monitoramento da prolactina deve ser efetuado a cada seis meses. Os efeitos colaterais mais comuns são galactorreia, sonolência, ganho de peso, disfunção sexual, sedação, hipotensão postural, cefaleia, taquicardia e parkinsonismo.

CONTRAINDICAÇÕES

Gestação, lactação, insuficiência renal ou hepática.

RISPERIDONA DE AÇÃO PROLONGADA

A risperidona injetável foi o primeiro ASG, na apresentação de depósito (*depot*), introduzido no mercado brasileiro. A dose indicada na apresentação *depot* é de 25 a 50 mg, por via intramuscular (IM), a cada 15 dias. Em relação à equivalência à risperidona oral, 25 mg, 37,5 mg e 50 mg

de risperidona *depot* correspondem aproximadamente a 2 mg, 4 mg e 6 mg diários da medicação oral, respectivamente.

Menos de 1% da dose da risperidona *depot* é liberada no início do tratamento. Devido a esse intervalo entre a primeira aplicação e o início da liberação do medicamento, é necessário, nas primeiras três semanas, manter a risperidona via oral (VO), ou outro antipsicótico que o paciente esteja tomando, o qual deverá ser progressivamente reduzido e completamente retirado após as injeções subsequentes.

Quanto à segurança e à tolerabilidade, a risperidona *depot* apresenta baixa propensão para ganho de peso (1 a 2 kg) ou para alterações metabólicas. Há aumento discreto de prolactina, porém em níveis menores do que nas doses equivalentes de risperidona oral.

Paliperidona

- Comprimidos revestidos de liberação prolongada (OROS) de 3, 6 e 9 mg em embalagens de 28 comprimidos.

A paliperidona é o metabólito ativo resultante do metabolismo da risperidona. É um ASG e exerce sua ação da mesma forma que a risperidona.

Sua fórmula de liberação prolongada utiliza uma tecnologia de liberação osmótica oral controlada (OROS), garantindo a presença do medicamento durante as 24 horas e evitando picos de flutuação plasmática. Dessa forma, esse mecanismo permite que a medicação seja ingerida apenas uma vez ao dia, sem necessidade de titulação, com ou sem alimentos.

MECANISMO DE AÇÃO

A dose-padrão de 6 mg de paliperidona ocupa 64% dos receptores D₂ em aproxi-

madamente 24 horas. Devido ao seu bloqueio dos receptores D₂ na via tuberoinfundibular, a paliperidona aumenta os níveis sanguíneos de prolactina.

É metabolizada por CYP P450, 2D6 e 3A4. Estudos *in vivo* mostram que esse sistema metaboliza muito pouco a paliperidona.

INDICAÇÕES

Esquizofrenia, transtornos esquizoafetivos.

POSOLOGIA

A dose inicial é de 6 mg/dia, podendo ser aumentada em 3 mg/dia em intervalos de 5 dias até o máximo de 12 mg/dia.

CONTRAINDICAÇÕES

Arritmia, prolongamento do intervalo QT e/ou uso concomitante a medicamentos que prolongam esse intervalo.

PRECAUÇÕES

Síndrome neuroléptica maligna (SNM), sonolência, elevação da creatina fosfoquinase, hematúria, insuficiência renal aguda, discinesia tardia (DT), aumento do intervalo QT, arritmias, insuficiência cardíaca congestiva, infarto do miocárdio, anormalidades da condução cardíaca, acidente vascular encefálico (AVE), diabetes melito, hipotensão ortostática, epilepsia, demência por corpos de Lewy, doença de Parkinson (risco maior para SNM) e priapismo.

GESTÃO E AMAMENTAÇÃO

Não foi estabelecida a segurança de seu uso em mulheres grávidas. É desaconsel-

lhada durante a amamentação, pois a paliperidona é excretada no leite.

IDOSOS E CRIANÇAS

Recomenda-se a utilização de doses menores.

SITUAÇÕES ESPECIAIS

Não é necessário o ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática leve. Na insuficiência renal leve, a dose máxima é de 6 mg/dia, e na moderada a grave, de 3mg/dia.

EFEITOS COLATERAIS

Cefaleia, taquicardia, acatisia, SEPs, discinesia, sonolência, vertigem, sedação, tremor, rigidez muscular, hipotensão postural, xerostomia.

Olanzapina

- Comprimidos revestidos com 2,5, 5 e 10 mg com 14 e 28 comprimidos
- Comprimidos revestidos com 10 mg com 7 comprimidos
- Comprimidos orodispersíveis de 5 e 10 mg com 28 comprimidos
- Apresentação intramuscular em caixa contendo 1 ampola com 10 mg

Trata-se de um antipsicótico da classe dos tienodibenzodiazepínicos que apresenta perfil farmacológico e estrutura química semelhante à clozapina; contudo, não há indicações de que induza discrasias sanguíneas.

MECANISMO DE AÇÃO

Age em receptores D₁ a D₄, 5HT₂, muscarínicos, adrenérgicos alfa-1 e histaminérgico H₁. A meia-vida de eliminação é de

30 horas, permitindo administração em dose única diária.

INDICAÇÕES

Esquizofrenia, transtornos psicóticos, que apresentaram sintomas extrapiramidais, discinesia tardia com outras medicações, sintomas positivos e negativos, mania aguda, alterações comportamentais em pacientes com demência, controle dos impulsos e déficit cognitivo.

POSOLOGIA

A administração única diária facilita a adesão ao tratamento. Na fase aguda, utilizam-se doses de 10 a 20 mg/dia em dose única. Na fase de manutenção, podem ser utilizadas doses de 5 a 10 mg/dia.

EFEITOS COLATERAIS

Sonolência, ganho de peso, aumento da glicemia e dos lipídeos, aumento inicial das enzimas hepáticas.

CONTRAINDICAÇÕES

Glaucoma de ângulo fechado, gestação e lactação.

Quetiapina

- Embalagens com 25 mg contendo 14 comprimidos
- Embalagens com 100, 200 e 300 mg contendo 14 ou 28 comprimidos
- Apresentação de liberação prolongada com embalagens com 50, 200 e 300 mg contendo 10 e 30 comprimidos

É uma dibenzotiazepina que se assemelha estruturalmente à clozapina. Apre-

senta afinidade pelos receptores 5HT₂ e 5HT₆, H₁ e alfa-1 e 2. O antagonismo H₁ da quetiapina contribui para melhorar o sono na depressão unipolar e bipolar e nos transtornos de ansiedade. A quetiapina é efetiva com a ocupação de 40% dos receptores D₂.

MECANISMO DE AÇÃO

A meia-vida de eliminação é de 7 horas, mas eficaz em administração única à noite. Embora seja uma droga de meia-vida curta, a quetiapina, em muitos pacientes, é eficaz em dose única ao dia. Como discutido anteriormente, os antipsicóticos não necessitam ocupar os receptores dopaminérgicos (D₂) todo o tempo para que ocorram ações terapêuticas. No caso da quetiapina, ora ela se liga e ora se desliga do receptor dopaminérgico D₂. O receptor continua a ressoar muito tempo depois de o antipsicótico atípico se ligar a ele, como o fenômeno de ressonância em uma campainha.⁴

INDICAÇÕES

Esquizofrenia, depressão bipolar e unipolar, transtornos de ansiedade, transtornos psicóticos em idosos, psicose induzida por medicação na doença de Parkinson, alterações comportamentais de quadros demenciais ou quando se deseja evitar os efeitos anticolinérgicos.

POSOLOGIA

Na esquizofrenia e em episódios de mania, inicia-se com 50 mg/dia, aumentando-se para 100 mg no segundo dia, 200 mg no terceiro e 300 mg no quarto até atingir a faixa considerada eficaz, de 300 a 450 mg no quinto, podendo ser ajusta-

da até 800 mg/dia. Para esquizofrenia e episódios de mania, as doses devem ser de 12/12 horas. Na depressão bipolar, deve ser administrada em dose única noturna.

EFEITOS COLATERAIS

Tonturas, hipotensão, sonolência, xerostomia, elevação dos níveis de triglicerídeos, colesterol, ganho de peso, leucopenia, neutropenia, taquicardia, constipação, dispepsia, astenia, elevação das transaminases, hiperglicemia, hiperprolactinemia.

CONTRAINDICAÇÕES

Gestação, lactação.

Ziprasidona

- Embalagens contendo 40 a 80 mg com 14 ou 30 comprimidos
- Embalagens contendo 1 frasco-ampola com 30 mg de ziprasidona que, após reconstituição com 1,2 mL de água para injetáveis e retirada de 1 mL, corresponde a 20 mg de ziprasidona para administração intramuscular. O restante deve ser desprezado.

É o único ASG com ação agonista ao receptor 5HT_{1A}, antagonista 5HT_{1D} e inibição moderada na recaptação de serotonina e noradrenalina. Essas ações contribuem para não ocorrer ganho de peso e para a melhora de sintomas depressivos e ansiosos.

A ação agonista parcial no receptor 5HT_{1A} e antagonista em 5HT_{2C} explica a melhora cognitiva e afetiva. Paradoxalmente, as ações ativadoras da ziprasidona podem ser reduzidas com o aumento da dose.

Estudos iniciais demonstraram que a ziprasidona pode aumentar o intervalo QT, mas esses dados não foram corroborados.

dos por estudos posteriores. A ziprasidona não causa prolongamento QT dependente da dose. Porém, recomenda-se controle com ECG antes que se inicie o tratamento nos pacientes em uso de outras substâncias que interferem no QTc.

INDICAÇÕES

Melhora de sintomas positivos e negativos, prevenção de recaídas e tratamento em longo prazo da esquizofrenia e controle dos sintomas de mania no TB.

Apresenta vantagens quando se deseja evitar sedação, efeitos anticolinérgicos e ganho de peso.

POSOLOGIA

A faixa terapêutica é de 80 a 160 mg/dia, iniciando-se com 40 mg/dia de 12/12 horas. Na fase aguda, têm sido utilizadas doses que variam entre 120 e 150 mg/dia, e de 80 a 120 mg/dia para a fase de manutenção. Mesmo com meia-vida curta, de 3 a 10 horas, a ziprasidona, uma vez ao dia, pode ser apropriada em alguns casos.

EFEITOS COLATERAIS

Sedação, náusea, constipação intestinal e aumento do intervalo QTc.

CONTRAINDICAÇÕES

Cardiopatias, arritmias, gestação, lactação e idade avançada.

Amisulprida

- Embalagens contendo 50 mg com 14 ou 20 comprimidos

- Embalagens contendo 200 mg com 20 comprimidos

Pertence à classe das benzamidas e é caracterizada por sua rapidez de ação e seu perfil terapêutico, com atividade sobre sintomas positivos e negativos.

MECANISMO DE AÇÃO

Apresenta elevada afinidade nos receptores dopaminérgicos D_2 e D_3 , não tendo afinidade para os receptores D_1 , D_4 e D_5 . Nas doses recomendadas no tratamento de estados deficitários, incluindo a distímia (50 mg/dia), a amisulprida bloqueia preferencialmente os receptores pré-sinápticos D_2 e D_3 , produzindo uma intensificação da transmissão dopaminérgica, o que resulta em atividade antidepressiva.

INDICAÇÕES

Tratamento do episódio agudo, sintomas positivos e negativos, fase crônica, com uma resposta similar à da olanzapina e superior à do haloperidol.

POSOLOGIA

Na fase aguda, com predomínio de sintomas positivos, indicam-se doses de 400 a 1.000 mg/dia. Para controle dos sintomas negativos, recomendam-se doses de 50 a 300 mg/dia, administradas duas vezes ao dia.

EFEITOS COLATERAIS

Sedação, sonolência, ginecomastia, galactorreia, amenorreia, SEP dose-dependente. Pelo fato de poder causar hiperprolactinemia, devem-se controlar os níveis de

prolactina, solicitando-se seus níveis séricos após algumas semanas de uso.

CONTRAINDICAÇÕES

Insuficiência renal, epilepsia, feocromocitoma, gestação e lactação, prolactinomas, câncer de mama.

Sulpirida

- Comprimidos de 25, 50 e 200 mg com 20 comprimidos
- Frasco com 30 mL (1 gota = 1 mg).

Derivada das benzamidas.

MECANISMO DE AÇÃO

Sua absorção ocorre em 4 a 5 horas; é eliminada principalmente por via renal e excretada inalterada na urina (92%). Cruza a barreira hematoencefálica com dificuldade e, por ser hidrofílica, tem baixa penetração no sistema nervoso central (SNC). Tem pouca afinidade pelos receptores D_2 no sistema nigroestriatal. Apresenta um mecanismo de ação dose-dependente, pois, em doses altas, tem ação neuroléptica e, nas baixas, efeito desinibitório, provavelmente devido ao bloqueio preferencial de receptores D_2 dopaminérgicos. Tem preferência pelo bloqueio de receptores D_2 pré-sinápticos, resultando em uma ação dopaminérgica (o bloqueio pré-sináptico aumenta o *turnover* dopaminérgico). Pode ser empregada como antidepressivo e no tratamento de sintomas depressivos da esquizofrenia, em doses de 50 a 150 mg. Com doses mais elevadas, bloqueia os receptores pós-sinápticos, com bloqueio mais potente em D_2 e D_3 do que em D_4 e D_1 . Apresenta baixa afinidade por receptores alfa-adrenérgicos, 5HT2 e muscarínicos, produzindo pouca sedação e hipotensão. Podem ser observadas hiperprolactinemia e galactorreia em função dos efeitos na via tuberoinfundibular.

INDICAÇÕES

Indicada nos tratamentos da esquizofrenia, especialmente para os pacientes que apresentam sintomas negativos predominantes e que exibem muitos SEPs com outros APs; da depressão; do TB; da mania com sintomas psicóticos associada a estabilizadores do humor; da esquizofrenia refratária associada a clozapina; do transtorno doloroso; do transtorno de Tourette; da doença de Huntington; como antiemético; e em casos de síndromes vertiginosas.

POSOLOGIA

As doses necessárias para combater os sintomas psicóticos variam de 400 a 1.800 mg, divididos em duas doses diárias. Doses como 50 a 150 mg podem ser utilizadas como antidepressivo e no tratamento de sintomas depressivos da esquizofrenia. A sulpirida, assim como a amisulprida, não é o AP de escolha para a fase aguda. Doses como 50 a 200 mg/dia são indicadas para tratar os sintomas negativos. Para os positivos, são necessárias doses de 400 a 600 mg/dia. Está associada a pouco ou nenhum SEP e tem uma atividade mais evidente no tratamento dos sintomas negativos.

CONTRAINDICAÇÕES

Seu uso concomitantemente com feocromocitoma em estado latente ou em hipertensos pode desencadear crises hipertensas.

sivas devido ao seu efeito estimulante dopaminérgico.

GESTÃO E LACTAÇÃO

Não há relatos de teratogenicidade, da mesma forma como não foi estabelecida segurança em seu uso na gestação. Recomenda-se o haloperidol. Na lactação, deve ser desencorajada.

CRIANÇAS E IDOSOS

Costuma ser bem aceita tanto em idosos como em crianças e adolescentes, especialmente se utilizada em doses baixas.

Aripiprazol

- Comprimidos de 10 mg em embalagens contendo 10 comprimidos
- Comprimidos de 15 ou 20 mg, em embalagens contendo 10 ou 30 comprimidos
- Comprimidos de 30 mg em embalagens contendo 30 comprimidos

Trata-se de um agente psicotrópico que apresenta propriedades farmacológicas e estrutura química únicas, diferindo dos agentes antipsicóticos atuais. Considerado um antipsicótico de terceira geração, será apresentado no próximo capítulo de forma mais completa.

REFERÊNCIAS

1. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry*. 1988;45(9):789-96.
2. Honigfeld G. The clozapine national registry system: forty years of risk management. *J Clin Psychiatry monograph*. 1996;14:29-32.
3. Waddington J, O'Callaghan E. What makes an antipsychotic "atypical"? *CNS Drugs*. 1997;7(5):341-6.
4. Stahl SM. *Psicofarmacologia: bases neurocientíficas e aplicações práticas*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010.
5. Meltzer H, Li Z, Kaneda Y. Serotonin receptors: their key role in drugs to treat schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2003;27(7):1159-72.
6. Elkis H, Gama C, Suplicy H, Tambascia M, Bresnan R, Lyra R, et al. Brazilian consensus on Second-generation antipsychotics and metabolic disorders. Review. *Rev Bras Psiquiatr*. 2008;30(1):77-85.
7. Meltzer H. The ratios of serotonin2 and dopamine2 affinities differentiate atypical and typical antipsychotics drugs. *Psychopharmacol Bull*. 1989;25(3):390-2.
8. Standaert DG, Galanter JM. Farmacologia da neurotransmissão dopaminérgica. In: Golan DE, Armstrong AW, Armstrong EJ, Tashjian AH. *Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia*. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2009.
9. Sadock BJ, Sadock VA. *Compêndio de psiquiatria: ciência do comportamento e psiquiatria clínica*. Porto Alegre: Artmed; 2007.
10. Grunder G, Hippus H, Carlsson A. The "atypicality" of antipsychotics: a concept reexamined and redefined. *Nature Reviews Drug Discov*. 2009;8(3):197-202.
11. Kane J. What makes an antipsychotic "atypical"? *CNS Drugs*. 1997;7(5):347-8.
12. Shirakawa I, Kaio MH. Esquizofrenia: antipsicóticos atípicos. *Rev Bras Medicina*. 2012;69(2):4-11.
13. Pani L, Pira L, Marchese G. Antipsychotic efficacy: relationship to optimal D2-receptor occupancy. *Eur Psychiatry*. 2007;22(5):267-75.
14. Miller A, Hall C, Buchanan R, Buckley P, Chiles J, Conley R, et al. The Texas Medication Algorithm Project Antipsychotic algorithm for schizophrenia: 2003 update. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(4):500-8.
15. International Psychopharmacology Algorithm Project. IPAP Algorithms List [Internet]. c2009. [capturado em 25 ago 2014]. Disponível em: <http://www.ipap.org/algorithms.php>.
16. Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, Möller HJ. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: long-term treatment of schizophrenia. *World J Biol Psychiatry*. 2006;7(1):5-40.
17. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO, et al. Practice guideline for the treatment of patients with schizo-

- phrenia, second edition. Am J Psychiatry. 2004; 161(2 Suppl):1-56.
18. National Institute for Health and Clinical Excellence. Schizophrenia: core interventions in the treatment and management of schizophrenia in adults in primary and secondary care. London: NICE; 2009.
 19. Buchanan RW, Kreyenbuhl, Kelly DL, Noel JM, Boggs DL, Fischer BA, et al. The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. Schizophr Bull. 2010;36(1):71-93.
 20. Kayo M. Tempo de resposta a tratamento antipsicótico na esquizofrenia de início recente: um estudo randomizado e controlado de 12 semanas [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2010.
 21. Leucht S, Coves C, Arter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation *versus* first generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. Lancet. 2009;373(9657):31-41.
 22. International Psychopharmacology Algorithm Project. IPAP: c2009 [capturado em 27 ago 2014]. Disponível em: <http://www.ipap.org/schiz/>
 23. Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, Davidson M, Vergouwe Y, Keet IP, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. Lancet. 2008;371(9618):1085-7.
 24. Leucht S, Pitschel-Walz G, Abraham D, Kissling W. Efficacy and extrapyramidal side-effects of the new antipsychotics olanzapine, quetiapine, risperidone, and sertindol comparad to conventional antipsychotics and placebo. A meta-analysis of randomized controlled trials. Schizophr Res. 1999;35(1):51-68.
 25. Revicki DA. Pharmacoeconomic studies of atypical antipsychotic drugs for the treatment of schizophrenia. Schizophr Res. 1999;35 Suppl: S101-9.
 26. Elkis H, Gama C, Suplicy H, Tambascia M, Bressan R, Lyra R, et al. Consenso Brasileiro sobre antipsicóticos de segunda geração e distúrbios metabólicos. Rev Bras Psiquiatr. 2008;30(1):77-85.
 27. Meltzer HY, Okayli G. Reduction of suicidality during clozapine treatment of neuroleptic resistant schizophrenia: impact on risk-benefit assessment. Am J Psychiatry. 1995;152(2):183-90.
 28. Levine SZ, Leucht S. Elaboration on the Early-onset Hypothesis of antipsychotic drug action: treatment response trajectories. Biol Psychiatry. 2010;68(1):86-92.
 29. Leucht S, Kane JM, Etschel E, Kissling W, Hamann J, Engel RR. Linking the PANSS, BPRS, and CGI: clinical implications. Neuropsychopharmacology. 2006;31(10):2318-25.
 30. Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, Möller HJ. Diretrizes da Federação Mundial das Sociedades de Psiquiatria Biológica para o tratamento biológico da esquizofrenia. Rev Psiq Clín. 2006;33 Suppl 1: 7-64.
 31. Andreasen NC, Carpenter Jr WT, Kane JM, Lasser RA, Marder SR, Weinberger DR. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. Am. J Psychiatry. 2005;162(3): 441-9.
 32. Amler HA, Teerenhovi L, Barth E. Agranulocytosis in patients treated with clozapine. A study of finnish epidemic. Acta Psychiatr Scand. 1997; 56(4):241-8.
 33. Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais. Esquizofrenia refratária. Belo Horizonte: FHEMIG; 2013 [capturado em 27 ago 2014]. (Diretrizes Clínicas, Protocolos Clínicos). Disponível em: <http://www.fhemig.mg.gov.br/pt/protocolos-clinicos>
 34. McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS, Davis SM, Meltzer HY, Rosenheck RA, et al. CATIE Investigators. Effectiveness of clozapine *versus* olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. Am J Psychiatry. 2006;163(4):600-10.
 35. Kupchik M, Spivak B, Mester R, Reznik I, Gonen N, Weizman A, et al. Combined electroconvulsive-clozapine therapy. Clin Neuropharmacol. 2000;23(1):14-6.

LEITURA SUGERIDA

Cordioli AV. Psicofármacos: consulta rápida. 4. ed. Porto Alegre: Artmed; 2011.

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

Tratamento farmacológico da esquizofrenia: antipsicóticos de terceira geração

Sergio Tamai
Itiro Shirakawa
Fabiano Rosa Agostinho
Antônio Geraldo da Silva

INTRODUÇÃO

Mesmo com o surgimento, nas últimas décadas, dos antipsicóticos de segunda geração (ASGs), não se verificou uma melhora significativa na eficácia e na adesão ao tratamento da esquizofrenia. Dessa forma, a morbidade decorrente do transtorno continua elevada, sendo difícil a reinserção social dos pacientes.¹ Tal fato direcionou vários pesquisadores a aprofundar o estudo da fisiopatologia da doença na busca de outros mecanismos de ação e no desenvolvimento de novos antipsicóticos.² Além do envolvimento das vias dopaminérgicas, as vias glutamatérgicas³ vêm sendo atualmente implicadas na fisiopatologia da esquizofrenia⁴ e da depressão.⁵

NOVAS DESCOBERTAS: O PAPEL DO GLUTAMATO

A fenciclidina e a quetamina, ambas antagonistas do receptor glutamatérgico N-metil-D-aspartato (NMDA), produzem um quadro psicótico em humanos saudáveis muito semelhante ao da esquizofrenia, reproduzindo os sintomas cognitivos, o isolamento social e o prejuízo na função executi-

va.⁶ Tal fato deu origem à “hipótese da hipofunção do receptor NMDA na esquizofrenia”, que vem sendo reforçada pela identificação de anormalidades na densidade e nas subunidades que compõem o receptor glutamatérgico nos córtices pré-frontal, temporal e no tálamo desses pacientes.^{7,8} Estudos *in vivo* por meio de espectroscopia por ressonância magnética mostram diminuição nas concentrações de glutamato e de seu precursor – glutamina – no córtex frontal de indivíduos com o transtorno em relação a controles normais. Tais alterações podem refletir mudanças na atividade sináptica, no funcionamento do receptor glutamatérgico e nos processos de transporte celular de glutamato e glutamina que ocorrem na esquizofrenia.³

A ligação do glutamato ao receptor NMDA, por si só, não é suficiente para ativá-lo, sendo necessária a presença de um cotransmissor, que podem ser os aminoácidos glicina ou D-serina liberados pelas células gliais. Além disso, também deve ocorrer uma despolarização da membrana na qual o receptor NMDA se encontra, que ocorre quando outros receptores – kainato ou AMPA (α -amino-3 hidróxi-5 metil-4 isoxazol-propionato) – ligam-se ao glutamato.⁹ A evidência de uma hipopatividade no receptor NMDA na esqui-

zofrenia levou à pesquisa de substâncias que ativam esse receptor, visando a melhora nas alterações cognitivas.

ALÉM DA DOPAMINA: UMA NOVA HIPÓTESE

Fribourg e colaboradores¹⁰ descreveram um mecanismo inédito e comum dos antipsicóticos que agem sob os receptores de serotonina 2A e glutamato mGluR2. Esse mesmo grupo observou que alguns antipsicóticos agem mediante um complexo funcional formado pela dimerização do receptor 5-HT 2A com um receptor mGluR2 e que a variação dos níveis de interação entre eles modula a sinalização de eventos intracelulares.^{10,11}

Os autores conseguiram mensurar a sinalização intracelular desencadeada pelo complexo proteico e correlacioná-la com a ação pró ou antipsicótica. Esse novo mecanismo antipsicótico representa uma alternativa à hipótese dopaminérgica da esquizofrenia, determinando um marco importante na evolução da psicofarmacologia.

Outro fato importante que contribuiu para a conclusão de que há mais de um sistema de neurotransmissão envolvido nos mecanismos moleculares da esquizofrenia, além da hipótese dopaminérgica, foi a observação de que o antagonismo das vias glutamatérgicas córtico-límbicas também pode causar sintomas psicóticos.¹¹

Assim, o aumento do conhecimento a respeito do mecanismo de ação de substâncias sobre os receptores dopaminérgico e serotoninérgico, como a ação agonista parcial dopaminérgica do aripiprazol, ou, ainda, a respeito do papel do sistema de neurotransmissão envolvendo o glutamato, abriu outra perspectiva de ação, um alvo terapêutico inexplorado, iniciando-

-se uma nova fase na história dos antipsicóticos, os antipsicóticos de terceira geração (ATGs).

Neste capítulo, abordaremos alguns exemplos de ATGs que pertencem a um novo campo de pesquisa da indústria farmacêutica e que têm o potencial tanto de aumentar a eficácia como de diminuir os efeitos colaterais, melhorando o prognóstico dos pacientes com esquizofrenia.

ANTIPSICÓTICOS DE TERCEIRA GERAÇÃO

Aripiprazol

O aripiprazol foi desenvolvido ainda na década de 1990. Trata-se de um agente psicotrópico que apresenta propriedades farmacológicas e estrutura química únicas, distintas dos agentes antipsicóticos atuais. Sua ação difere dos existentes por apresentar alta afinidade e ação agonista parcial no receptor dopaminérgico D₂.

A competição do aripiprazol com a dopamina pelo receptor dopaminérgico quando esta se encontra em altas concentrações causa um antagonismo parcial. Já nas situações em que as concentrações de dopamina estão baixas, o fármaco liga-se a receptores dopaminérgicos adicionais e exerce um efeito agonista parcial. Esse efeito estabilizador dopaminérgico do aripiprazol o faz ser considerado o protótipo de uma terceira geração de antipsicóticos.^{4,12,13} Atualmente, estão sendo desenvolvidas novas substâncias agonistas parciais dopaminérgicas.

Mecanismo de ação

Acredita-se que sua eficácia seja mediada pela combinação do agonismo parcial nos receptores D₂ e 5-HT1A e do antagonismo dos receptores 5-HT2A. Também

apresenta alta afinidade pelos receptores D_2 , D_3 e 5-HT1A e 5-HT 2A, moderada afinidade pelos receptores D_4 , 5-HT2C, 5-HT7, alfa-1 adrenérgico, H1, além de baixa afinidade por receptores muscarínicos. Como já descrito, age como antagonista na hiperatividade dopaminérgica e como agonista na hipoatividade dopaminérgica. Seu pico de concentração plasmática é de 3 a 5 horas; tem meia-vida de 75 a 94 horas, e sua concentração plasmática de estado de equilíbrio é de 14 dias. Passa por metabolização hepática (CYP450, CYP2D6 e CYP3A4). A eliminação ocorre principalmente por metabolismo hepático.

Indicações

Episódios agudos de esquizofrenia e manutenção, episódios agudos de mania e de continuação (prevenção de recidivas) em pacientes com transtorno bipolar tipo I que recentemente apresentaram episódios maníacos ou mistos.

Posologia

Recomenda-se dose inicial de 10 ou 15 mg, administrada uma vez ao dia, para o tratamento de surto psicótico em adultos, independentemente das refeições. A dose média é de 10 a 30 mg/dia, sendo 30 mg/dia a dose máxima. Os aumentos das dosagens não devem ser feitos antes de duas semanas, que é o período necessário para que se atinja o estado de equilíbrio.

Gestação e lactação

Apresenta efeitos tóxicos e teratogênicos quando utilizado no período da organogênese. É excretado pelo leite materno, não sendo recomendado amamentar.

Crianças e idosos

Não se recomenda ajuste de dose na população idosa. Não foram estabelecidas a segurança e a eficácia em crianças e adolescentes menores de 18 anos.

Superdosagem

Não há informações específicas disponíveis sobre o tratamento da superdosagem de aripiprazol. Entretanto, não foi observada nenhuma fatalidade com doses até 1.260 mg. Letargia, aumento da pressão arterial, taquicardia, vômito e sonolência podem ser observados. Em caso de superdosagem, deve ser realizado eletrocardiograma, e, no caso de prolongamento do intervalo QTc no eletrocardiograma, monitoramento cardíaco. A terapia de suporte inclui manutenção das vias aéreas, oxigenação, ventilação e tratamento sintomático. Carvão ativado pode ser útil, sendo improvável a utilidade da hemodiálise no tratamento de superdosagem, uma vez que o aripiprazol está altamente ligado a proteínas plasmáticas.

Asenapina

A asenapina é um novo antipsicótico do grupo químico dibenzoxepinopirrol, com afinidade para receptores dopaminérgicos D_1 e D_4 , serotoninérgicos (5-HT 2A, 5HT2c, 5HT6 e 5HT7), adrenérgicos (alfa-1 e alfa-2) e histaminérgicos (H1), não tendo propriedades antimuscarínicas. Parece ter ação significativa sobre sintomas negativos e constitui, no momento, objeto de estudos clínicos para avaliação dessa propriedade.¹⁴ Atualmente, está indicada para o tratamento de esquizofrenia¹⁵ e de episódios de mania¹⁶ ou estados mistos¹⁷ associados ao transtorno bipolar tipo I na fase aguda em monoterapia ou associada a lítio ou valproato. Deve ser administra-

da com cautela em pacientes acima de 65 anos e naqueles com menos de 18 anos em virtude de escassez de dados sobre eficácia e efeitos adversos nessas faixas etárias. Não é recomendado que mulheres gestantes e as que estejam amamentando façam uso de asenapina, em função da falta de dados em relação à segurança em humanos. Devem-se avaliar, nesses casos, os riscos e os benefícios.

Os efeitos adversos mais comuns observados no tratamento agudo da esquizofrenia são acatisia, hipoestesia oral e sonolência. No tratamento agudo da mania ou de estados mistos no transtorno bipolar, os efeitos adversos mais comuns são sonolência, vertigem, sintomas extrapiramidais (SEPs), sonolência e hipoestesia oral.

Posologia

Tanto no tratamento da esquizofrenia como no do transtorno bipolar, recomenda-se uma dose de 5 mg duas vezes ao dia. Não há evidência de aumento de eficácia com doses superiores a 10 mg ao dia; entretanto, há claro aumento de incidência de eventos adversos.

Interações medicamentosas

O uso de álcool ou outras drogas com ação no sistema nervoso central deve ser evitado, por potencializar a ação dessas substâncias, como causar sonolência.

Superdosagem

Não há conduta específica no caso de superdosagem com asenapina. Medidas gerais de suporte, com monitoramento de funções vitais, manutenção de ventilação e oxigenação adequadas e tratamento sintomático, devem ser tomadas.

Lurasidona

A lurasidona, aprovada em 2010 para o tratamento da esquizofrenia nos Estados Unidos, é um ASG. Apresenta moderada afinidade pelo receptor 5-HT₇, antagonismo aos receptores noradrenérgicos alfa-2c, agonismo parcial a moderado pelo receptor 5-HT_{1A} e alta afinidade de ligação pelos receptores D₂ e 5-HT_{2A}.

A lurasidona tem pouca afinidade pelos receptores 5-HT_{2C}, histamina H₁ e colinérgicos M₁. Atua como um modulador dopaminérgico, com um perfil de efeitos colaterais mais favorável. Apresenta diminuição significativa dos sintomas agudos a partir da oitava semana de tratamento e não necessita de ajuste de dose.

Efeitos colaterais

Acatisia, náuseas, hipoestesia oral, parkinsonismo, agitação, poucos SEPs e hiperprolactinemia dependente de dose. Efeitos como sedação, sonolência e ganho de peso, hipotensão ortostática, alterações eletrocardiográficas, de lipídeos ou glicose são menos frequentes. Um estudo recente demonstrou que a troca de um agente antipsicótico por lurasidona é bem tolerada, com baixos índices de descontinuação medicamentosa.¹⁹

Mecanismo de ação

Apresenta picos de concentração sérica de 1 a 3 horas e forte ligação com as proteínas plasmáticas, e a administração com alimentos aumenta o pico de concentração. A metabolização é hepática (CYP3A4), e a meia-vida de eliminação é de 18 horas.²⁰

Posologia

Recomenda-se iniciar com 40 mg/dia por via oral com alimentos, não ultra-

passando a dose máxima de 120 mg/dia. Não é necessária a titulação/ajuste posológico.

Gestação

Categoria B.

Bifeprunox

O bifeprunox é um antipsicótico com propriedades semelhantes às do aripiprazol, isto é, agonista parcial de D_2 , bem como agonista dos receptores 5HT1A²⁶. Não apresenta propriedade antagonista de 5HT2A, e suas ações agonistas parciais estão associadas a potentes ações agonistas parciais da serotonina 5HT1A.

O bifeprunox não foi aprovado pela Food and Drug Administration (FDA), em 2007, para uso no tratamento da esquizofrenia, por não ser eficaz, e as pesquisas para seu desenvolvimento foram descontinuas em 2009.⁹

Cariprazina

A cariprazina está atualmente aguardando aprovação da agência reguladora norte-americana para uso no tratamento da esquizofrenia e da fase maníaca do transtorno bipolar.

Mecanismo de ação

Trata-se de uma substância classificada como agonista parcial de receptores dopaminérgicos D_2/D_3 , com preferência pelo receptor D_3 . A cariprazina, em estudos *in vitro* e em experimentos com animais, demonstrou exercer uma atividade “estabilizadora”. Atuando de acordo com os níveis dopaminérgicos endóge-

nos, é um antagonista nos sistemas com atividade dopaminérgica normal, mas é um agonista parcial quando a concentração dopaminérgica encontra-se reduzida. A meia-vida é de 2 a 5 dias, com doses no intervalo de 1,5 a 12,5 mg. Apresenta metabolização hepática (CYP3A4 e 2D6). Tem pouca afinidade pelos receptores 5-HT1A.²⁰ Embora a incidência de acatisia e de SEPs observados nos pacientes dos ensaios clínicos seja maior que no placebo, a cariprazina não provocou ganho de peso, alterações metabólicas, prolactinemia ou prolongação do intervalo QTc.^{4,13,21}

Posologia

Para o tratamento da mania aguda e de episódios mistos, as doses variam de 3 a 12 mg/dia. No entanto, a cariprazina aguarda aprovação da FDA para a comercialização.²²

Efeitos colaterais

Insônia, SEPs, acatisia, sedação, náuseas, vômitos, ansiedade, constipação e vertigem.

Brexiprazol

O brexiprazol aguarda aprovação para o tratamento da esquizofrenia, para o tratamento adjuntivo da depressão maior e para o transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH). É um agonista parcial do receptor dopaminérgico D_2 , além de antagonizar o receptor 5-HT2A e o receptor α -1 adrenérgico. Estudos de fase II indicam ação agonista parcial do receptor 5-HT1A e antagonismo do receptor 5-HT7. As melhoras dos déficits cognitivos estão relacionadas com o antagonismo parcial de 5-HT1A.⁹

Glicina

A glicina é um cotransmissor para os receptores de glutamato cuja ação sináptica é terminada pelos transportadores de recaptação pré-sinápticos. Estudos envolvendo a administração de glicina por via oral a indivíduos com esquizofrenia não produziram resultados consistentes, provavelmente pelo fato de ela não atravessar a barreira hematoencefálica.²³

Ampaquinas

Substâncias moduladoras de sítios alostéricos do receptor AMPA – chamados de ampaquinas – estão sendo desenvolvidas com o objetivo de estabilizar ou reverter os sintomas cognitivos da esquizofrenia. Os resultados preliminares com a substância CX516 não foram animadores,²⁴ entretanto, ampaquinas mais potentes estão sendo desenvolvidas.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Substâncias agonistas parciais em receptor dopaminérgico D₂, como o aripiprazol, atuam como estabilizadores da neurotransmissão dopaminérgica, permitindo uma ação antipsicótica com menos incidência de SEPs e representando uma variação no mecanismo de ação dos antipsicóticos atípicos, o que tende a melhorar a adesão ao tratamento.

As evidências associando anormalidades na neurotransmissão glutamatérgica na esquizofrenia, na qual haveria hipoatividade em um subgrupo de receptores NMDA, estão levando ao desenvolvimento de substâncias que atuam nesses receptores. Os resultados de alguns ensaios clínicos com esses compostos demonstram diminuição dos sintomas nega-

tivos e do funcionamento cognitivo. Tais desenvolvimentos são uma esperança de opções terapêuticas psicofarmacológicas que diminuam a morbidade e melhorem as chances de reinserção social dos pacientes com esquizofrenia.

REFERÊNCIAS

1. Walker E, Kestler L, Bollini A, Hochman KM. Schizophrenia: etiology and course. *Annu Rev Psychol.* 2004;55:401-30.
2. Elkis H, Louzã MR. Novos antipsicóticos para o tratamento da esquizofrenia. *Rev Psiquiatr Clín.* 2007;34 Suppl 2 :193-7.
3. Marsman A, van den Heuvel M, Klomp DW, Kahn RS, Luijten PR, Hulshoff Pol HE. Glutamate in schizophrenia: a focused review and meta-analysis of 1H-MRS studies. *Schizophr Bull.* 2013;39(1):120-9.
4. Lieberman JA. Dopamine partial agonists: a new class of antipsychotic. *CNS Drugs.* 2004;18(4): 251-67.
5. Dunlop BW, Nemeroff CB. The role of dopamine in the pathophysiology of depression. *Arch Gen Psychiatry.* 2007;64(3):327- 37.
6. Krystal JH, Karper LP, Seibyl JP, Freeman GK, Delaney R, Bremner JD, et al. Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. *Arch Gen Psychiatry.* 1994;51(3):199-214.
7. Meador-Woodruff JH, Healy DJ. Glutamate receptor expression in schizophrenic brain. *Brain Res Rev.* 2000;31(2-3):288-94.
8. Gao X-M, Sakai K, Roberts RC, Conley RR, Dean B, Tamminga CA. Ionotropic glutamate receptors and expression of N- methyl-D-aspartate receptor subunits in subregions of human hippocampus: effects of schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2000;157(7):1141-9.
9. Stahl, SM. Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical application. 4th ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2013.
10. Fribourg M, Moreno JL, Holloway T, Provasi D, Baki L, Mahajan R, et al. Decoding the signaling of a GPCR heteromeric complex reveals a unifying mechanism of action of antipsychotic drugs. *Cell.* 2011;147(5):1011-23.
11. González-Maeso J, Ang RL, Yuen T, Chan P, Weisstaub NV, López-Giménez JF, et al. Identification of a serotonin/glutamate recep-

- tor complex implicated in psychosis. *Nature*. 2008;452(7183): 93-7.
12. Tamminga CA. Partial dopamine agonists in the treatment of psychosis. *J Neural Transm*. 2002; 109(3):411-20.
 13. Stahl SM. Dopamine system stabilizers, aripiprazole, and the next generation of antipsychotics, part 1, "Goldilocks" actions at dopamine receptors. *J Clin Psychiatry*. 2001;62(11): 841-2.
 14. Alphs L, Panagides J, Lancaster S. Asenapine in the treatment of negative symptoms of schizophrenia: clinical trial design and rationale. *Psychopharmacol Bull*. 2007;40(2):41-53.
 15. Potkin SG, Cohen M, Panagides J. Efficacy and tolerability of asenapine in acute schizophrenia: a placebo- and risperidone-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2007;68(10):1492-500.
 16. McIntyre RS, Cohen M, Zhao J, Alphs L, Macek TA, Panagides J. Asenapine in the treatment of acute mania in bipolar I disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Affect Disord*. 2010;122(1-2):27-38.
 17. McIntyre RS, Cohen M, Zhao J, Alphs L, Macek TA, Panagides J. A 3-week, randomized, placebo-controlled trial of asenapine in the treatment of acute mania in bipolar mania and mixed states. *Bipolar Disord*. 2009;11(7):673-86.
 18. Citrome L. Loperidone, asenapine, and lurasidone: a brief overview of new second-generation antipsychotics. *Postgrad Med*. 2011;123(2): 153-62.
 19. McEvoy JP, Citrome L, Hernandez D, Cucchiaro J, Hsu J, Pikalov A, et al. Effectiveness of lurasidone in schizophrenia or schizoaffective disorder patients switched from other antipsychotics: a randomized, six-week, open-label study. *J Clin Psychiatry*. 2013;74(2):170-9.
 20. Meyer JM, Loebel AD, Schweizer E. Lurasidone: A new drug in development for schizophrenia. *Expert Opin Investig Drugs*. 2009;18(11):1715-26.
 21. Lieberman JA. Understanding the mechanism of action of atypical antipsychotic drugs. A review of compounds in use and development. *Br J Psychiatry Suppl*. 1993;22:7-18.
 22. Citrome L. Cariprazine in schizophrenia: clinical efficacy, tolerability, and place in therapy. *Adv Ther*. 2013;30(2):114-26.
 23. Waziri R. Glycine therapy of schizophrenia (letter). *Biol Psychiatry*. 1988;23(2):210-1.
 24. Goff DC, Lambert JS, Leon AC, Green MF, Miller AL, Patel J, et al. A placebo-controlled add-on trial of the Ampakine, CX516, for cognitive deficits in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2008;33(3):465-72.

LEITURA SUGERIDA

Caccia S, Invernizzi RW, Nobili A, Pasina L. A new generation of antipsychotics: pharmacology and clinical utility of cariprazine in schizophrenia. *Ther Clin Risk Manag*. 2013;9:319-28.

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.



Tratamentos biológicos não farmacológicos para esquizofrenia

Sergio Eduardo de Carvalho Machado
Flávia Paes

INTRODUÇÃO

A esquizofrenia é um transtorno psiquiátrico comum e crônico, caracterizado por alterações da sensopercepção. Causa principalmente delírios, alucinações e desorganização neuropsicológica complexa, sobretudo das funções executivas, levando a dificuldades para manter condutas motivadas e direcionadas a objetivos, além de disfunção social e embotamento afetivo significativos.¹

Tratamentos psicofarmacológicos atualmente aprovados para a esquizofrenia costumam ser eficazes para os sintomas positivos, mas pouco ou nenhum efeito na disfunção cognitiva é observado.² Isso é particularmente preocupante, porque o desempenho cognitivo é um fator determinante de resultado em longo prazo de mortalidade no transtorno.³ A disfunção cognitiva na doença mostra uma prevalência elevada e é relativamente estável ao longo do tempo e independente de sintomas psicóticos.⁴ Além disso, a disfunção cognitiva está presente em parentes saudáveis de pacientes com esquizofrenia, e anormalidades estruturais e funcionais cerebrais têm sido consistentemente observadas em pacientes com o transtorno, sendo sugeridas como possíveis biomarcadores da doença.⁵

Nesse contexto, nos últimos anos, tem havido crescente interesse no desenvolvimento de novos tratamentos para a esquizofrenia. O foco principal desses novos tratamentos é o funcionamento cognitivo e cerebral. A seguir, serão abordados o funcionamento cognitivo e cerebral na esquizofrenia e as novas técnicas de tratamento: eletroconvulsoterapia (ECT), estimulação magnética transcraniana (EMTr) exercício físico e reabilitação cognitiva (RC).

FUNCIONAMENTO COGNITIVO

Pacientes com esquizofrenia apresentam déficits em vários domínios cognitivos, como funções executivas, atenção, memória e linguagem. Há cada vez mais evidências de que tais déficits não são globais e generalizados, mas específicos e seletivos, manifestados por padrões distintos de associação e dissociação de desempenho em diferentes tarefas cognitivas.^{1,2}

Um padrão distinto de déficits cognitivos na esquizofrenia teoricamente poderia refletir um único déficit cognitivo. Por exemplo, Cohen e colaboradores⁶ demonstraram que pacientes com o transtorno apresentaram padrões seletivos de comprometimento em três tarefas dife-

rentes (uma tarefa de desempenho contínuo; o teste Stroop; e uma tarefa de desambiguação léxica), com o pior desempenho sendo visto em condições experimentais que eram mais sensíveis ao contexto. Além disso, uma correlação significativa dentro dessas condições “sensíveis ao contexto” apoia a teoria de que a esquizofrenia é caracterizada por uma deficiência na utilização de representações de contexto para gerenciar o comportamento mais apropriado.

A dissociação de desempenho, quer entre duas tarefas relacionadas, quer entre as condições experimentais na mesma tarefa, também é consistente com a existência de déficits seletivos. Por exemplo, têm sido descritas dissociações na semântica, em oposição à fluência fonológica,⁷ e na verbal, em oposição à memória de trabalho auditiva não verbal.⁸ Um déficit no teste Stroop, mas não em outras duas tarefas de interferência,⁹ sugere que os pacientes com esquizofrenia com a síndrome de desorganização são prejudicados na sua capacidade de suprimir respostas verbais irrelevantes. Além disso, os déficits seletivos foram também descritos no padrão de recuperação da memória, tanto semântica como episódica.

A memória semântica tem sido conceituada como uma rede associativa em que o conhecimento do mundo e do significado das palavras é armazenado. Após a apresentação de uma série de palavras, o padrão de lembrança depende tanto da força como do número de ligações associativas com outras palavras na rede. Pacientes com esquizofrenia recordam menos palavras do que controles normais em uma tarefa de recuperação. Mais interessante, para além desse pobre desempenho geral, os pacientes apresentam um padrão anormal de recordação da palavra, sugerindo um comprometimento específico em qualquer estrutura ou modulação dessa rede associativa.¹⁰

Pacientes com esquizofrenia também são prejudicados quando solicitados a fornecer detalhes de um episódio anterior ou a identificar as origens de um evento. Quando esses pacientes realizaram ou assistiram ao emparelhamento de objetos, mostraram um déficit global de reconhecimento e foram prejudicados especificamente quando convidados a lembrar de detalhes do episódio de emparelhamento.¹¹ Isso fornece evidências de que déficits de memória na esquizofrenia estão associados a uma incapacidade de vincular os aspectos distintos de eventos em um todo coeso, memorável e distintivo.

Nem todo paciente com o transtorno apresenta déficits cognitivos. Isso levanta uma importante questão – se a heterogeneidade no desempenho cognitivo reflete a heterogeneidade da sintomatologia. Alguns dos paradigmas utilizados em estudos que descrevem as diferenças qualitativas específicas entre indivíduos saudáveis e com esquizofrenia têm validade com sintomas específicos do transtorno. Por exemplo, pode-se prever que pacientes com transtorno do pensamento positivo (discurso desorganizado) podem ter déficits específicos de função semântica, enquanto aqueles com alucinações auditivas podem ter problemas particulares com memória de origem auditiva. Isso abre o caminho para uma “abordagem orientada para o sintoma” ao estudo dos déficits cognitivos na esquizofrenia. Em tal abordagem, um sintoma particular é levado como o ponto de referência, os pacientes com e sem esse sintoma são recrutados, e a hipótese é posta como elo teórico entre o déficit cognitivo proposto e esse fenômeno clínico.¹¹

FUNCIONAMENTO CEREBRAL

Após mais de um século de estudos sobre a neuropatologia da esquizofrenia, varia-

das alterações foram identificadas em diversos estudos. Anormalidades estruturais do cérebro têm sido consistentemente observadas, em particular no volume de substância cinzenta, no alargamento do terceiro ventrículo e do ventrículo lateral, na diminuição do volume do hipocampo e no afinamento cortical.^{12,13} Estudos longitudinais têm demonstrado que essas anormalidades no volume do cérebro são de natureza progressiva,¹⁴ não só nas fases iniciais da doença¹⁵ como também em fases crônicas.¹⁶ Tais mudanças estão relacionadas com a evolução clínica, sendo que vários estudos têm indicado que os pacientes com evolução mais desfavorável têm perda cerebral mais acentuada.¹⁵

A desregulação do córtex pré-frontal dorsolateral (CPFDL) é pensada como ponto central para a neurofisiologia da esquizofrenia.¹⁷ Embora os relatos iniciais de redução do metabolismo de repouso pré-frontal no transtorno¹⁸ não tenham sido reproduzidos de forma consistente,¹⁹ experiências que incluem desafios executivos ou de memória de trabalho costumam demonstrar uma ativação reduzida do CPFDL em pacientes em relação a indivíduos controles.²⁰

O *link* entre a disfunção do CPFDL e a interrupção da memória de trabalho é uma característica proeminente dos principais modelos de esquizofrenia, que propõem que déficits na memória de trabalho interrompem a orientação do comportamento em andamento e levam ao fracionamento cognitivo e a sintomas característicos da doença.²¹ A noção de uma “lesão” funcional no CPFDL na esquizofrenia é consistente com os resultados de citoarquitetura cerebral, mostrando redução dendrítica da arborização sem evidências de redução no número total de neurônios pré-frontais.²² Esse padrão de resultados sugere redução na neurópila interneuronal, que se acredita estar associada a uma modulação dopaminérgi-

ca hipotativa das células piramidais, especialmente dentro dos lobos frontais.²³ Selemon e Goldman-Rakic²⁴ propuseram que o neurópilo reduzido reflete uma forma de conectividade neuronal empobrecida que “parece ser um substrato suficiente para a disfunção cognitiva” e para a sintomatologia da doença.

Embora não haja evidências consideráveis de que os pacientes com esquizofrenia não apresentem o mesmo padrão de ativação do CPFDL que indivíduos normais em uma série de tarefas de memória de trabalho ou executivas, incluindo o Wisconsin Card-Sorting Task, a Tower of London e o teste de fluência verbal, estudos mais recentes têm enfatizado que a ativação do CPFDL em pacientes com o transtorno está relacionada a déficits de desempenho, em que bom desempenho está associado com maior atividade do CPFDL, e déficits comportamentais marcantes, com sinal reduzido no CPFDL.²⁵ Manoach²⁶ argumentou que a hipofrontalidade relacionada com a tarefa pode ser secundária a questões metodológicas ou a diferenças motivacionais ou de desempenho entre os grupos.

Tarefas de memória de trabalho, como a maioria dos comportamentos complexos, ativam uma rede em grande escala de regiões cerebrais corticais e subcorticais espacialmente distribuídas.²⁷ Cada uma dessas regiões parece aproveitar uma especialização funcional relativa,²⁸ podendo ser mais bem consideradas em termos de um processo contínuo, em que várias regiões podem ser responsáveis, em diferentes graus, por tipos semelhantes de processamento.²⁹ Embora a abordagem de rede para interpretação dos dados de neuroimagem funcional tenha ganhado prevalência no campo como um todo, a maioria dos estudos de imagem de memória de trabalho na esquizofrenia têm focado sobretudo na atividade do CPFDL.

ELETROCONVULSOTERAPIA

A eletroconvulsoterapia (ECT) é uma técnica em que uma convulsão é eletricamente induzida em pacientes anestesiados para efeitos terapêuticos, tais como melhora do humor e volição, que foi muito utilizada entre as décadas de 1930 e 1970. Em 1938, Ugo Cerletti e Lucio Bini, psiquiatras italianos, foram os primeiros a tratar a esquizofrenia com a ECT.³⁰ Embora os resultados de pesquisas recentes sejam limitados, a ECT é considerada uma alternativa de tratamento para aqueles com respostas desfavoráveis aos antipsicóticos utilizados isoladamente depois de receber diferentes tratamentos médicos ou psicológicos e/ou para aqueles com forte tendência suicida e características catatônicas.³¹ A ECT é um tratamento adicional eficaz à clozapina para a esquizofrenia³² refratária. Não há nenhuma evidência forte ou conclusiva sugerindo que a ECT isolada ou combinada aos antipsicóticos seja superior aos antipsicóticos isoladamente ou em qualquer combinação de diferentes modalidades de tratamento para a esquizofrenia. Além disso, a ECT pode causar, em curto prazo ou, ocasionalmente, em longo prazo, dores de cabeça, confusão, perda de memória (amnésia retrógrada) e dificuldade na armazenagem de informações,³³ mas esses efeitos colaterais tendem a se dissipar com o passar do tempo, embora haja variações individuais.

A utilização de ECT diminuiu após a introdução de drogas antipsicóticas, e seu uso tem sido limitado a pacientes que são resistentes à farmacoterapia.³¹ Estudos recentes têm mostrado que uma combinação de ECT e antipsicóticos tem uma vantagem significativa em termos de rapidez e qualidade da resposta.^{31,33}

Segundo as diretrizes da American Psychiatric Association,³⁴ a ECT pode ser usada no tratamento da esquizofrenia pa-

ra catatonia, em pacientes com história prévia de boa resposta à ECT e para refratariedade à medicação. De acordo com alguns estudos, a ECT também pode ser útil para pacientes com esquizofrenia com risco suicida agudo.^{31,33}

ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA

A estimulação magnética transcraniana (EMT) é uma ferramenta que pode ser usada para explorar e entender melhor a função cortical e tratar a sintomatologia psiquiátrica.³⁵ Ela envolve a geração de um campo magnético por meio da utilização de uma bobina eletromagnética ligada a um dispositivo de EMT. O campo magnético gerado induz uma corrente elétrica no cérebro. Dependendo das características do estímulo (p. ex., a intensidade ou a forma de pulso), a EMT pode induzir despolarização neuronal, inibição ou facilitação intracortical, bem como liberação de neurotransmissores endógenos, resultando em ação transináptica.³⁶ A aplicação de pulsos repetidos a uma taxa ou frequência específica é chamada de EMT repetitiva (EMTr). A aplicação da EMTr em várias frequências e padrões (p. ex., duração, pulsos por segundo, intensidade) de estimulação pode resultar em ação sináptica e transináptica, induzindo, assim, uma modificação duradoura da atividade na região-alvo do cérebro e superando os efeitos da própria estimulação.³⁵ Portanto, a EMTr pode ser usada para modular a plasticidade cortical e acompanhar as mudanças dinâmicas na atividade cerebral.³⁶

Os trabalhos pioneiros de Hoffman e colaboradores³⁷ e Cohen e colaboradores³⁸ levaram a uma grande variedade de ensaios terapêuticos com EMTr para o tratamento de alucinações auditivas verbais e sintomas negativos da esquizofrenia, respectivamente. Nos últimos anos,

metanálises mostraram que a EMT é eficaz para o tratamento dos sintomas positivos e, em menor medida, negativos³⁹ da esquizofrenia. Mittrach e colaboradores⁴⁰ avaliaram a tolerabilidade e a segurança do uso de 10 Hz de EMTr sobre o CPFDL esquerdo (um protocolo que costuma ser usado para tratar sintomas negativos) em relação à cognição em um ensaio placebo-controlado, não encontrando nenhuma deterioração da função cognitiva. Na verdade, o estudo apontou para a importância de se considerar o nível cognitivo pré-tratamento, com o intuito de otimizar sua eficácia, porque o desempenho inferior em certos aspectos neuropsicológicos antes do tratamento pareceu prever uma melhor resposta à EMTr.

Outro tipo de EMTr, a estimulação *theta burst* (ETB), também tem sido utilizado no tratamento da esquizofrenia. Evidências recentes sugerem que a ETB intermitente (excitatória) aplicada sobre o vérmis cerebelar é segura e pode melhorar o humor e a cognição.⁴¹ Alternativamente, a ETB contínua (inibitória) aplicada ao córtex temporoparietal (CTP) mostrou redução ou supressão das alucinações auditivas verbais em alguns estudos de caso.⁴² Por exemplo, a ETB contínua aplicada ao hemisfério esquerdo mostrou redução das alucinações persistentes em longo prazo, que foi acompanhada por melhor desempenho geral nos testes neuropsicológicos.⁴³

Da mesma forma, a aplicação bilateral da ETB contínua ao CTP em um paciente de 22 anos com história de esquizofrenia paranoide resultou em remissão completa e contínua das vozes angustiantes, com manutenção do efeito por três meses, bem como melhora notável na psicopatologia e nas funções globais.⁴² Ensaio clínico controlado são, no entanto, necessários para se determinar a eficácia da ETB e da EMTr na esquizofrenia. Em geral, diferentes pa-

drões de ETB e protocolos convencionais de EMTr modulam de forma diferenciada a atividade dos sistemas corticais inibitórios e a expressão proteica.⁴⁴ Em certas situações, alguns protocolos de EMTr podem ser mais eficazes do que outros na modulação da excitabilidade e na plasticidade cortical humana e, particularmente, sobre os mecanismos celulares subjacentes aos sintomas de esquizofrenia.

EXERCÍCIO FÍSICO

Estudos clínicos indicam que a prática de exercícios promove aumento na produção de endorfina; aumento nos neurotransmissores (serotonina, noradrenalina, dopamina) e endocanabinoides (anandamida) de produção; aumento da plasticidade funcional; aumento nas células neuronais mensageiras; aumento da liberação de fatores neurotróficos; e aumento em estruturas do cérebro, por exemplo, o hipocampo.⁴⁵ Mais recentemente, tem havido um debate sobre o papel das espécies reativas de oxigênio (ROS), que são geradas pelo exercício regular e estão associadas com a produção de antioxidantes, a reparação do ácido desoxirribonucleico (DNA) e proteínas enzimas degradantes.⁴⁶

A questão que se coloca é: se esses efeitos, em particular aqueles sobre o cérebro, são puramente físicos ou se podem ter potencial para melhorar transtornos psiquiátricos? Evidências de estudos clínicos⁴⁷ indicam que o exercício físico pode ter efeitos positivos sobre o resultado de diferentes doenças mentais, como, por exemplo, a esquizofrenia.

Embora existam poucos estudos publicados abordando a influência do exercício físico sobre o curso da esquizofrenia, vários estudos e relatos de casos indicam que a prática de exercício pode melhorar a plas-

tividade neuronal e o desempenho cognitivo dos pacientes com o transtorno.⁴⁸

Os mecanismos biológicos relacionados à prática de exercício sobre a função cognitiva ainda são uma questão de debate. Nesse contexto, os mecanismos moleculares (p. ex., neurogênese, sinaptogênese e angiogênese) têm sido sugeridos para uma discussão mais aprofundada.⁴⁹ Além disso, há cada vez mais evidências de que os sintomas negativos, como diminuição do desejo e da energia, que muitas vezes são persistentes em pacientes com esquizofrenia, mesmo nos estados não agudos da doença, podem ser influenciados positivamente pelo exercício.⁵⁰ Assim, há relatos de melhora dos sintomas positivos, medidos pela Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), e do funcionamento sócio-ocupacional como resultado da prática de exercícios.⁵⁰

Pajonk e colaboradores⁴⁵ demonstraram que o exercício físico está associado a um aumento no volume do hipocampo em pacientes com esquizofrenia e em sujeitos saudáveis. Nesse estudo, os dois grupos treinaram três vezes por semana, por três meses. Um aumento significativo no volume do hipocampo foi encontrado no grupo de pacientes, de 12,1%, e também nos sujeitos saudáveis, que tiveram aumento de 16,5%. Não houve mudanças no volume do hipocampo no grupo de pacientes com esquizofrenia da condição controle. Até o momento, nenhum desses estudos têm exatamente determinado se o exercício físico melhora a função de todo o hipocampo ou apenas de segmentos específicos, como o segmento anterior ou giro denteado.

Na esquizofrenia, o hipocampo, a região mesolímbica e a neurotransmissão mesocortical são conhecidos por manifestar a atividade disfuncional dos processos cognitivos e emocionais. A esquizofrenia é conhecida por desencadear anormalidades funcionais e estruturais no córtex

pré-frontal.⁵¹ Com base nos poucos resultados, sugere-se que a intervenção utilizando exercício físico pode ser eficaz em aliviar sintomas cognitivos e afetivos em pessoas com o transtorno, como demonstrado em pacientes com depressão.

REABILITAÇÃO COGNITIVA

É possível que a estratégia com maior suporte no tratamento de déficits de memória de trabalho e disfunção cognitiva geral na esquizofrenia seja a reabilitação cognitiva (RC). Ela emprega a prática de exercícios, ensinando estratégias para melhorar o funcionamento cognitivo, como estratégias compensatórias e discussões em grupo.⁵² Uma série de estudos tem investigado os efeitos da RC em diferentes domínios cognitivos (p. ex., atenção, velocidade de processamento, memória verbal de trabalho ou cognição social).⁵³ Métodos de treinamento computadorizado e não computadorizado para esses diferentes domínios cognitivos têm sido descritos.

Embora os mecanismos neurais da ação permaneçam mal compreendidos, a RC pode influenciar a estrutura cerebral e a conectividade cortical relevantes para o treinamento específico envolvido. Wykes e colaboradores⁵⁴ descobriram que pacientes com esquizofrenia submetidos a RC para funcionamento executivo por mais de três meses tiveram aumento da ativação cerebral em regiões frontocorticais associadas com a memória de trabalho em comparação a pacientes que fizeram terapia. O aumento da ativação do córtex frontal inferior após 10 semanas de treinamento de memória verbal em oito pacientes com esquizofrenia foi associado com a melhora da memória de trabalho verbal.⁵⁵

Em um ensaio clínico randomizado de dois anos de RC em 121 pacientes, foi relatado forte efeito duradouro sobre a

coguição e o funcionamento global, apesar de não haver associação com a memória de trabalho.⁵⁶ Posteriormente, foi relatado que o grupo de RC teve preservação do volume de substância cinzenta dos giros hipocampal esquerdo, para-hipocampal e fusiforme, bem como aumento do volume da amígdala.⁵⁷

A maioria das metanálises mais recentes mostra que a RC pode levar a melhora moderada na coguição global (tamanho de efeito aproximadamente 0,4-0,5).^{54,58} Apesar da diferença entre as abordagens de RC em termos de métodos utilizados e domínios cognitivos almejados, os estudos mostraram tamanhos de efeito consistentes,⁵⁹ e, além disso, nenhum método foi superior em termos de resultado cogutivo.^{54,58} Embora alguns estudos de RC não tenham mostrado nenhum efeito sobre a memória de trabalho,⁵⁴ programas baseados em computador que focam na memória de trabalho verbal na esquizofrenia por meio de exercícios de treinamento auditivo são promissores.⁶⁰

Por exemplo, Fisher e colaboradores⁶⁰ demonstraram melhorias significativas sobre a tarefa de memória de trabalho de letras e números em pacientes com esquizofrenia, após 50 horas de exercícios de treinamento auditivo, quando comparados ao grupo-controle. Esse treinamento também melhorou o desempenho auditivo, que estava relacionado com a melhora da memória de trabalho verbal e da coguição global. Além disso, o grupo treinado tinha níveis periféricos do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) significativamente elevados, indicando que a RC pode induzir neuroplasticidade. Após seis meses de seguimento, foi observada clara melhora da coguição global, com efeitos duradouros sobre função auditiva, processamento visual e controle cogutivo.⁶¹

Os efeitos observados sobre a neuroplasticidade, junto com tamanhos de efeito moderados do treinamento suge-

rem que a RC pode servir melhor em associação com intervenções que possam levar à indução da neuroplasticidade, como a EMTr ou o exercício físico. Por exemplo, a RC pode agir em conjunto com outras técnicas que potencialmente induzem a neuroplasticidade, reforçando as redes neurais envolvidas com a memória de trabalho. No entanto, até o momento, não existem estudos publicados investigando a combinação da RC com outras técnicas de tratamento na esquizofrenia.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A relação entre saúde mental, mais especificamente na esquizofrenia, e tratamentos biológicos não farmacológicos tem sido investigada com frequência, e os estudos vêm mostrando, nos dias atuais, efeitos positivos desses tratamentos na psicopatologia, na cognição e na atividade cerebral de pacientes com esquizofrenia. No entanto, mais estudos controlados devem ser realizados para investigar dados importantes, como tipo, frequência, intensidade e duração de cada tratamento e suas respostas biológicas.

Os tratamentos biológicos não farmacológicos atuam compensando o mau funcionamento físico, cogitivo, psicológico e social, levando a um equilíbrio mais duradouro na saúde por meio de seus efeitos multidimensionais. Do ponto de vista econômico, considerando o aumento dos custos para os sistemas públicos de saúde, a estratégia de tratamento que seria relativamente mais viável, sobretudo considerando seu enorme potencial, é a prática de exercício físico, pois melhora a qualidade de vida de forma geral, além de ser uma atividade de baixo custo econômico se comparada à eletroconvulsoterapia, à estimulação magnética transcraniana e à reabilitação cognitiva.

REFERÊNCIAS

1. Keefe RS, Bilder RM, Davis SM, Harvey PD, Palmer BW, Gold JM, et al. Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE Trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64:633–47.
2. Green MF. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am J Psychiatry*. 1996;153:321–30.
3. Gold JM. Cognitive deficits as treatment targets in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2004;72:21–8.
4. Barrantes-Vidal N, Aguilera M, Campanera S, Fatjo-Vilas M, Guitart M, Miret S, et al. Working memory in siblings of schizophrenia patients. *Schizophr Res*. 2007;95:70–5.
5. Baddeley A. Working memory. *Science*. 1992;255:556–9.
6. Cohen JD, Barch DM, Carter C, Servan-Schreiber D. Context processing deficits in schizophrenia: converging evidence from three theoretically motivated cognitive tasks. *J Abnorm Psychol*. 1999;108(1):120–33.
7. Feinstein A, Goldberg TE, Nowlin B, Weinberger DR. Types and characteristics of remote memory impairment in schizophrenia. *Schizophr Res*. 1998;30(2):155–63.
8. Wexler BE, Stevens AA, Bowers AA, Sernyak MJ, Goldman-Rakic PS. Word and tone working memory deficits in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1998;55(12):1093–6.
9. Baxter RD, Liddle PF. Neuropsychological deficits associated with schizophrenic syndromes. *Schizophr Res*. 1998;30(3):239–49.
10. Nestor PG, Akdag SJ, O'Donnell BF, Niznikiewicz M, Law S, Shenton ME, et al. Word recall in schizophrenia: a connectionist model. *Am J Psychiatry*. 1998;155(12):1685–90.
11. Danion JM, Rizzo L, Bruant A. Functional mechanisms underlying impaired recognition memory and conscious awareness in patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1999;56(7):639–44.
12. Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Bertens MG, van Haren NE, van der Tweel I, Staal WG, et al. Volume changes in gray matter in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2002;159(2):244–50.
13. Shenton ME, Dickey CC, Frumin M, McCarley RW. A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2001;49(1–2):1–52.
14. Olabi B, Ellison-Wright I, McIntosh AM, Wood SJ, Bullmore E, Lawrie SM. Are there progressive brain changes in schizophrenia? A meta-analysis of structural magnetic resonance imaging studies. *Biol Psychiatry*. 2011;70(1):88–96.
15. Pantelis C, Yücel M, Wood SJ, Velakoulis D, Sun D, Berger G, et al. Structural brain imaging evidence for multiple pathological processes at different stages of brain development in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2005;31(3):672–96.
16. Kempton MJ, Stahl D, Williams SC, DeLisi LE. Progressive lateral ventricular enlargement in schizophrenia: a meta-analysis of longitudinal MRI studies. *Schizophr Res*. 2010;120(1–3):54–62.
17. Goldman-Rakic PS. Working memory dysfunction in schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1994;6(4):348–57.
18. Ingvar DH, Franzén G. Distribution of cerebral activity in chronic schizophrenia. *Lancet*. 1974;2(7895):1484–6.
19. Gur RC, Gur RE. Hypofrontality in schizophrenia: RIP. *Lancet*. 1995;345(8962):1383–4.
20. Spitzer M. The psychopathology, neuropsychology, and neurobiology of associative and working memory in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1993;243(2):57–70.
21. Goldman-Rakic PS. Regional and cellular fractionation of working memory. *PNAS*. 1996;93(24):13473–80.
22. Selemon LD, Rajkowska G, Goldman-Rakic PS. Abnormally high neuronal density in the schizophrenic cortex: A morphometric analysis of prefrontal area 9 and occipital area 17. *Arch Gen Psychiatry*. 1995;52(10):805–18.
23. Goldman-Rakic PS, Selemon LD. Functional and anatomical aspects of prefrontal pathology in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1997;23(3):437–58.
24. Selemon LD, Goldman-Rakic PS. The reduced neuropil hypothesis: A circuit based model of schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1999;45(1):17–25.
25. Ramsey NE, Koning HA, Welles P, Cahn W, van der Linden JA, Kahn RS. Excessive recruitment of neural systems subserving logical reasoning in schizophrenia. *Brain*. 2002;125(Pt 8):1793–807.
26. Manoach D. Prefrontal cortex dysfunction during working memory performance in schizophrenia: reconciling discrepant findings. *Schizophr Res*. 2003;60(2–3):285–98.
27. Mesulam MM. From sensation to cognition. *Brain*. 1998;121(Pt 6):1013–52.
28. Chafee MV, Goldman-Rakic PS. Inactivation of parietal and prefrontal cortex reveals interdependence of neural activity during memory-guided saccades. *J Neurophysiol*. 2000;83(3):1550–66.
29. O'Reilly RC, Braver TS, Cohen JD. A biologically based computational model of working memory. In: Miyake A, Shah P, editors. *Models of working memory: mechanisms of active maintenance and executive control*. New York: Cambridge University Press; 1999. p. 375–411.
30. Cerletti U. Old and new information about electroshock. *Am J Psychiatry*. 1950;107(2):87–94.

31. Tharyan P, Adams CE. Electroconvulsive therapy for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(2):CD000076.
32. Consoli A, Boulicot V, Cornic F, Fossati P, Barbeau M, Cohen D. Moderate clinical improvement with maintenance ECT in a 17-year-old boy with intractable catatonic schizophrenia. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2009;18(4):250–4.
33. Fitzgerald PB. The emerging use of brain stimulation treatments for psychiatric disorders. *Aust N Z J Psychiatry*. 2011;45(11):923–38.
34. Weiner RD, Coffey CE, Folk J, Fochtmann LJ, Greenberg RM, Isenberg KE, Kellner CH, et al., editors. *The Practice of Electroconvulsive Therapy: Recommendations for Treatment, Training and Privileging*. 2nd ed. Washington DC: American Psychiatric Association; 2001.
35. Pascual-Leone A. Disrupting the brain to guide plasticity and improve behavior. *Prog Brain Res*. 2006;157:315–29.
36. Wagner T, Valero-Cabre A, Pascual-Leone A. Noninvasive human brain stimulation. *Annu Rev Biomed Eng*. 2007;9:527–65.
37. Hoffman RE, Boutros NN, Berman RM, Roessler E, Belger A, Krystal JH, et al. Transcranial magnetic stimulation of left temporoparietal cortex in three patients reporting hallucinated “voices”. *Biol Psychiatry*. 1999;46(1):130–2.
38. Cohen E, Bernardo M, Masana J, Arrufat FJ, Navarro V, Valls S, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of chronic negative schizophrenia: A pilot study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999;67(1):129–30.
39. Freitas C, Fregni F, Pascual-Leone A. Meta-analysis of the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on negative and positive symptoms in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2009;108(1-3):11–24.
40. Mittrach M, Thunker J, Winterer G, Agelink MW, Regenbrecht G, Arends M, et al. The tolerability of rTMS treatment in schizophrenia with respect to cognitive function. *Pharmacopsychiatry*. 2010;43(3):110–7.
41. Demirtas-Tatlidede A, Freitas C, Cromer JR, Safar L, Ongur D, Stone WS. Safety and proof of principle study of cerebellar vermal theta burst stimulation in refractory schizophrenia. *Schizophr Res*. 2010;124(1-3):91–100.
42. Eberle MC, Wildgruber D, Wasserkla B, Fallgatter AJ, Plewnia C. Relief from chronic intractable auditory hallucinations after long-term bilateral theta burst stimulation. *Am J Psychiatry*. 2010;167(11):1410.
43. Sidhoumi D, Braha S, Bouaziz N, Brunelin J, Benadhira R, Januel D, et al. Evaluation of the therapeutic effect of theta burst stimulation on drug-resistant auditory hallucinations in a schizophrenic patient and its impact on cognitive function and neuronal excitability: A case study. *Clin Neurophysiol*. 2010;121(5):802.
44. Benali A, Trippe J, Weiler E, Mix A, Petrasch-Parwez E, Girzalsky W, et al. Theta-burst transcranial magnetic stimulation alters cortical inhibition. *J Neurosci*. 2011;31(4):1193–203.
45. Pajonk FG, Wobrock T, Gruber O, Scherk H, Berner D, Kaizl I, et al. Hippocampal plasticity in response to exercise in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67(2):133–43.
46. Rovio S, Spulber G, Nieminen LJ, Niskanen E, Winblad B, Tuomilehto J, et al. The effect of midlife physical activity on structural brain changes in the elderly. *Neurobiology of Aging*. 2010; 31(11):1927–36.
47. Blumenthal JA, Sherwood A, Rogers SD, Babyak MA, Doraiswamy PM, Watkins L, et al. Understanding prognostic benefits of exercise and antidepressant therapy for persons with depression and heart disease: the UPBEAT study – rationale, design, and methodological issues. *Clinical Trials*. 2007;4(5):548–59.
48. Pereira AC, Huddleston DE, Brickman AM, Sosunov AA, Hen R, McKhann GM, et al. An in vivo correlate of exercise-induced neurogenesis in the adult dentate gyrus. *PNAS*. 2007;104(13):5638–43.
49. Lista I, Sorrentino G. Biological mechanisms of physical activity in preventing cognitive decline. *Cell Mol Neurobiol*. 2010;30(4):493–505.
50. Behere RV, Arasappa R, Jagannathan A, Varambally S, Venkatasubramanian G, Thirithalli J, et al. Effect of yoga therapy on facial emotion recognition deficits, symptoms and functioning in patients with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*. 2011;123(2):147–53.
51. Gould E, Reeves AJ, Fallah M, Tanapat P, Gross CG, Fuchs E. Hippocampal neurogenesis in adult Old World primates. *Proc Natl. Acad Sci USA*. 1999;96:5263–7.
52. Cicerone KD, Dahlberg C, Malec JF, Langenbahn DM, Felicetti T, Kneipp S, et al. Evidence-based cognitive rehabilitation: Updated review of the literature from 1998 through 2002. *Arch Phys Med Rehabil*. 2005;86(8):1681–92.
53. Wykes T, Huddy V, Cellard C, McGurk SR, Czobor P. A metaanalysis of cognitive remediation for schizophrenia: Methodology and effect sizes. *Am J Psychiatry*. 2011;168(5):472–85.
54. Wykes T, Brammer M, Mellers J, Bray P, Reeder C, Williams C, et al. Effects on the brain of a psychological treatment: Cognitive remediation therapy: Functional magnetic resonance imaging in schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 2002; 181:144–52.
55. Wexler BE, Anderson M, Fulbright RK, Gore JC. Preliminary evidence of improved verbal working memory performance and normalization of task-related frontal lobe activation in

- schizophrenia following cognitive exercises. *Am J Psychiatry*. 2000;157(10):1694–7.
56. Hogarty GE, Flesher S, Ulrich R, Carter M, Greenwald D, Pogue-Geile M, et al. Cognitive enhancement therapy for schizophrenia: Effects of a 2-year randomized trial on cognition and behavior. *Arch Gen Psychiatry*. 2004;61(9):866–76.
 57. Eack SM, Hogarty GE, Cho RY, Prasad KM, Greenwald DP, Hogarty SS, et al. Neuroprotective effects of cognitive enhancement therapy against gray matter loss in early schizophrenia: Results from a 2-year randomized controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67(7):674–82.
 58. McGurk SR, Twamley EW, Sitzer DI, McHugo GJ, Mueser KT. A meta-analysis of cognitive re-mediation in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2007;164(12):1791–802.
 59. Vinogradov S, Fisher M, Nagarajan S. Cognitive training in schizophrenia: Golden age or wild west? *Biol Psychiatry*. 2013;73(10):935–7.
 60. Fisher M, Holland C, Merzenich MM, Vinogradov S. Using neuroplasticity-based auditory training to improve verbal memory in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2009;166(7):805–11.
 61. Fisher M, Holland C, Subramaniam K, Vinogradov S. Neuroplasticity-based cognitive training in schizophrenia: An interim report on the effects 6 months later. *Schizophr Bull*. 2010;36(4):869–79.

Terapia cognitiva para esquizofrenia

Eliza Barretto

INTRODUÇÃO

A esquizofrenia é uma das doenças psíquicas nas quais a base do tratamento é o suporte medicamentoso. Os antipsicóticos são as substâncias de escolha, mas, apesar do grande avanço farmacológico nessa classe de medicamentos, uma estatística incômoda aponta a necessidade de outras abordagens.

Hoje, sabemos que de 25 a 40% dos pacientes com esquizofrenia permanecem sintomáticos apesar do tratamento adequado – chamamos esse grupo de “pacientes com esquizofrenia refratária”, e é justamente nessa população que se tem concentrado o maior número de estudos em psicoterapia.

Entre as várias linhas psicoterápicas, a terapia cognitivo-comportamental (TCC) tem-se destacado, sendo a técnica mais investigada, com inúmeros ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas e metanálises (estudos que trazem o maior nível de evidência). Turner e colaboradores¹ publicaram uma nova metanálise com o tema “psicoterapia para esquizofrenia”, cujo objetivo foi melhorar a compreensão sobre qual seria a terapia mais eficaz para esses pacientes e para quais sintomas em particular. A TCC mostrou, novamente, os resultados mais

robustos entre as psicoterapias mais estudadas para psicoses. Por esse motivo, essa será a técnica em que mais nos aprofundaremos neste capítulo.

PONTOS-CHAVE DAS PSICOTERAPIAS PARA ESQUIZOFRENIA

As técnicas cognitivas e comportamentais utilizadas para o tratamento da esquizofrenia não são idênticas às usadas para depressão e ansiedade. Elas foram modificadas a fim de se adaptar a algumas limitações impostas pela doença, como, por exemplo, disfunções cognitivas. A seguir, são apresentados os principais pontos a serem considerados.

Aliança terapêutica

O terapeuta deve auxiliar o paciente a conectar pensamentos, emoções e comportamentos, independentemente de serem fatos reais ou não. É importante que o terapeuta entenda como se dá a convivência do paciente com seu delírio. É preciso conduzir a entrevista de modo a colher todos os detalhes possíveis para essa compreensão, sem jamais desafiar tais crenças. É importante, também, discutir

com o paciente a sua própria explicação sobre seus delírios e/ou alucinações. Isso pode variar imensamente, e deve-se tomar cuidado ao falar sobre as explicações médicas de esquizofrenia, sobretudo para que não haja confronto com as vivências psicóticas do paciente.

Confrontar o delírio

O confronto leva, quase invariavelmente, a uma defesa ferrenha do paciente de seu ponto de vista. Não é esse o melhor começo; ambos, terapeuta e paciente, devem estar na mesma direção. Só após uma aliança terapêutica consolidada é que as ideias delirantes podem ser questionadas e novas evidências buscadas, mas sempre com terapeuta e paciente em sintonia.

Desenvolvendo outra explicação para o delírio

Deve-se explorar inicialmente a própria compreensão do paciente sobre o seu sintoma; a partir desse ponto, o modelo de estresse-vulnerabilidade, também proposto por Turkington e Kington,² deve ser identificado. Investigam-se o período que antecedeu a eclosão dos sintomas, possíveis fatores desencadeantes e fatores estressores. Essa abordagem facilita a construção de uma nova explicação para a vivência delirante, a base da técnica de “normalização”, que será descrita com mais detalhes neste capítulo.

Reduzindo o impacto dos sintomas positivos

Este é um dos objetivos mais esperados dessa terapia. Todas as técnicas buscam a diminuição da interferência dos delírios

e das alucinações na vida dos pacientes. Como a base cerebral desses sintomas e a necessidade imperativa do uso de medicamentos são bem reconhecidas, o papel da TCC está bem estabelecido como auxiliar a esses tratamentos.

ABORDANDO O DELÍRIO

As estratégias de abordagem do delírio partem de uma primeira avaliação do terapeuta sobre com qual tipo conceitual de delírio se está lidando. São delírios irredutíveis, descritos por Jaspers como rígidos diante de qualquer argumentação, formados a partir de uma lógica própria, ou delírios que chamaremos de não jaspersianos, por apresentarem a possibilidade de ser modificados mediante a busca de outras evidências (portanto, flexíveis)?

Essa fase, quanto a classificar o delírio em redutível ou não, flexível ou não, é fundamental para a escolha da melhor abordagem: trabalharemos com o paciente de forma a encontrar uma nova perspectiva a determinado fato ou o ajudaremos simplesmente a adaptar-se à sua vivência delirante? Nesse caso, o terapeuta trabalhará dentro da crença delirante do paciente, não tentando modificá-la, mas diminuindo seu impacto sobre sua vida. Como? O delírio não é discutido como algo irreal, fruto da doença mental, mas simplesmente como um fato que vem afetando a vida do paciente em muitos aspectos. Deve-se buscar alguns pontos de concordância entre o terapeuta e o paciente, pois são esses pontos que permitirão ao terapeuta penetrar na vivência delirante.

O PAPEL DAS EMOÇÕES

Sintomas afetivos, sobretudo depressivos e ansiosos, como sintomas fóbicos sociais e de estresse pós-traumático, estão comumente presentes nos pacientes

com algum tipo de transtorno psicótico. Há fortes evidências de que a manifestação psicótica seja precedida de estresse, portanto, as emoções estão claramente envolvidas na gênese e/ou na manutenção da vivência psicótica. Essa interação é complexa, e os processos neuroquímicos e neuroanatômicos envolvidos precisaram ser mais bem elucidados.

Birchwood e Trower³ sugerem que a TCC enfoque, de início, os sintomas emocionais, com as técnicas normalmente conhecidas, levando, assim, à redução dos sintomas psicóticos intimamente relacionados a essas emoções; aqueles que permanecessem seriam, então, abordados com técnicas específicas para psicoses.

QUAL O MECANISMO DE AÇÃO DA TCC?

A TCC facilita a discussão sobre a vivência psicótica. Poder falar significa poder elaborar melhor as ideias.

A técnica não discute a crença em si, mas as evidências que a sustentam. Esse é o principal mecanismo da não confrontação.

A TCC, com suas técnicas, coloca o conteúdo delirante (mesmo sendo anômalo, bizarro e irreal) no contexto de qualquer outro conteúdo a ser discutido. Diante disso, o paciente vai escolher qual o melhor caminho a seguir para diminuir a influência desse delírio em sua vida. Nesse sentido, há dois caminhos:

- a) é possível encontrar outra maneira de ver essa situação;
- b) se há convicção de que essa é a única forma de interpretar os fatos, o paciente, então, se adapta a eles.

A TCC, enfim, estabelece o diálogo com os pacientes psicóticos. Trata o delírio como uma crença, entende sua formação (normalização), cria um ambiente em que o mundo delirante, tão protegido,

tão impenetrável, possa ser compartilhado. Toda abertura, toda possibilidade, toda discussão é benéfica, seja o tema delirante ou não.

O princípio básico da terapia proposta por Becker permanece no tratamento dos transtornos psicóticos, ou seja, a relação entre pensamento, emoções e comportamento.

A exploração cuidadosa do conteúdo delirante deve ser sutil o suficiente para não desafiar, mas também não alimentar o delírio.

A TCC explora e desenvolve como o paciente compreende os sintomas. O objetivo é encontrar explicações para sua experiência que sejam aceitáveis tanto para o paciente como para o terapeuta.

O objetivo da TCC não é tentar persuadir o paciente a concordar que se trata de um sintoma de uma doença mental. O objetivo é reduzir a severidade e a interferência desse sintoma.

A FENOMENOLOGIA E A TCC

A TCC sempre manteve relações estreitas com a fenomenologia, e, se nos aprofundarmos na proposta fenomenológica, entenderemos mais claramente como essa técnica aborda os transtornos psicóticos.

A fenomenologia propõe uma atitude mais compreensiva do que explicativa do terapeuta. Seu interesse não está no mundo que existe, mas no modo como o conhecimento do mundo se realiza para cada pessoa.

Husserl, talvez um dos maiores filósofos a descrever a fenomenologia, chama de “redução fenomenológica” colocar em suspenso crenças, teorias, atitudes do mundo exterior e concentrar-se no indivíduo em si, exclusivamente na experiência vivida por esse indivíduo, porque essa é a realidade para ele.

Sem dúvida, em poucas palavras, essa é a essência do que se busca com a

TCC, é a estrutura da aliança terapêutica: se o terapeuta conseguir compreender qual a realidade vivida por seu paciente, seja ele psicótico ou não, nesse momento, ocorrerá a parceria, e o terapeuta estará, realmente, apto a ajudar o paciente a ir ao encontro de novas perspectivas para suas questões angustiantes.

TÉCNICAS DA TCC PARA A ESQUIZOFRENIA

São três as técnicas da TCC para esquizofrenia mais descritas na literatura. Todas elas têm objetivos comuns:

- a) buscar a compreensão do transtorno psicótico pelo paciente – dessa forma, ele poderá adquirir habilidades para algum tipo de autorregulação dos seus sintomas, podendo diminuir os riscos de recaídas;
- b) abordar crenças disfuncionais, delirantes ou não, mediante técnicas já conhecidas de TCC e, assim, reduzir as perturbações emocionais, como ansiedade e depressão;
- c) reduzir a interferência das vivências psicóticas na vida diária do paciente.

Técnica de normalização⁴

Os autores trabalham com uma característica do delírio descrita por Jasper: mesmo se tratando de uma construção patológica, a concepção delirante mantém uma conexão com a história de vida do paciente. Uma vez que se encontre essa conexão, estratégias já conhecidas de TCC podem ajudar o paciente a compreender os transtornos dos seus pensamentos e a relação destes com seus sentimentos e comportamentos, tornando-se agente ativo em sua recuperação.

A compreensão desse elo proporciona formas de se trabalhar terapeuticamente, identificando situações de risco para o desencadeamento e o agravamento dos sintomas. Essa compreensão também diminui a estigmatização da família, da sociedade e do paciente em relação a si mesmo.

Essa visão de *continuum* sugere que certos sintomas podem ser experiências normais, levando-se em conta contextos e situações. Existem fatores que interferem nas conceitualizações do indivíduo:

- *Vulnerabilidade a eventos de vida*: quanto mais vulnerável do ponto de vista genético e psicológico, menor será a quantidade de estresse necessária para precipitar a doença.
- *Sugestionabilidade*: a dificuldade de comunicação, a incompreensão sofrida por esses pacientes e o isolamento contribuem para predispor um processo de sugestionabilidade, que, por sua vez, alimentaria os conteúdos delirantes.
- *Contexto cultural*: as diferentes culturas podem dificultar o diagnóstico. Crenças consideradas bizarras ou até mesmo delirantes podem ser compreendidas se for considerado o contexto cultural em que vive o paciente.

Portanto, a proposta terapêutica dessa técnica se baseia na busca de um elo entre o conteúdo delirante e a história de vida do paciente: identificar a vulnerabilidade, a sugestionabilidade e o contexto cultural, para que se avalie em que situação se desenvolve toda crença delirante do paciente. A partir dessa avaliação, de forma colaborativa, com a participação ativa do paciente, busca-se o processo de mudança, quando possível, ou de adaptação de toda desadaptação gerada pelas vivências psicóticas. Essa estratégia salienta que também devem ser identificados eventos negativos de vida, as circunstâncias em

que ocorrem e a contribuição desses eventos para desencadear e manter o delírio.

Espera-se que, tendo a “compreensão” como foco de todo o processo terapêutico, o paciente possa exercitar e desenvolver habilidades para lidar com os sintomas.

Módulos⁵

Essa técnica propõe a estruturação das sessões em seis etapas, iniciando com a aliança terapêutica, passando para a avaliação dos sintomas psicóticos, o uso de técnicas cognitivas e comportamentais para lidar com os sintomas, até o paciente chegar ao encontro de uma nova perspectiva para seus problemas.

Parte um: Aliança terapêutica e avaliação

Com esse grupo de pacientes, talvez a aliança terapêutica leve mais tempo para ser desenvolvida, a fim de que eles se sintam mais à vontade para falar de suas vivências psicóticas tão comumente incompreendidas. Portanto, mais do que nunca, a atitude empática é fundamental. Inicialmente, o terapeuta trabalhará com a perspectiva subjetiva que os pacientes têm de seus problemas – isso facilitará o reconhecimento de todos os detalhes dessas vivências delirantes. Nessa fase de avaliação, o foco está em entender quais são as questões que mais afligem o paciente, bem como a maneira como esses problemas interagem entre si, como, por exemplo, ouvir vozes e se sentir deprimido. É também aqui, no início, que os objetivos do trabalho terapêutico devem ser expostos, deixando que o paciente também exponha suas expectativas e seus próprios objetivos quanto à terapia.

Parte dois: Estratégias cognitivas e comportamentais para o manejo das experiências psicóticas e atitudes impulsivas

Nesse momento, com a aliança terapêutica estabelecida, e já havendo a avaliação dos sintomas, as estratégias de TCC descritas para os outros transtornos psiquiátricos, como depressão, pânico, transtorno obsessivo-compulsivo (TOC), entre outros, passarão a ser usadas tanto para o manejo dos sintomas psicóticos e das reações emocionais graves quanto para as atitudes impulsivas. O conhecimento básico em que se fundamenta a TCC – relação entre pensamento, emoções e comportamento – trará ao paciente a compreensão das suas reações emocionais e do seu comportamento, o que pode começar a lhe devolver algum autocontrole. O pensamento que gera essas emoções e esses comportamentos, em se tratando de pacientes psicóticos, pode e, provavelmente, será uma formação patológica, ou seja, um delírio. Mesmo que não seja possível ao paciente entender esse pensamento como delirante, a compreensão da relação com suas atitudes e suas emoções já lhe tira a sensação de impotência sobre seus sintomas.

Parte três: Novas perspectivas sobre a natureza das experiências psicóticas

Com uma relação de confiança entre terapeuta e paciente bem estruturada, pode-se iniciar a reavaliação das evidências que o paciente usa para a conclusão de seus delírios, sempre com o grande cuidado de não assumir uma atitude confrontativa, e sim de discussão das evidências que sustentam os esquemas. Explicações técnicas podem ajudar a aliviar os sintomas. O simples relato de sintomas apre-

sentados por outros pacientes abre a possibilidade para que se admita tratar-se de uma doença. Muitas vezes, será possível chegar a este desfecho: o paciente entende e aceita como patológicas suas vivências delirantes. Contudo, em outros casos, a convicção delirante se mostra tão rígida que o terapeuta deverá trabalhar de forma a diminuir a interferência desse delírio, sem qualquer questionamento quanto à “veracidade” de seu conteúdo. Cabe a ele, por meio de sua sensibilidade, avaliar se o paciente apresenta um delírio passível de reestruturação cognitiva ou não. Ao longo das sessões, o terapeuta desloca o foco da compreensão da natureza do problema para explorar melhor a interpretação que vem sendo dada aos fatos.

Parte quatro: Estratégia para o manejo das alucinações

Slade,⁶ em um estudo pioneiro sobre alucinações auditivas, observou que elas eram precedidas por aumento da tensão. A partir daí, sugere-se que seja possível reduzir a frequência das alucinações identificando e dessensibilizando o paciente com relação ao agente estressor.

Folwer e Morley⁷ trabalharam com os pacientes de forma a discutir os conteúdos e os significados dados às vozes. Eles sugeriam que fossem “trazidas as vozes para as sessões”. A partir daí, durante o episódio alucinatório, técnicas simples de distração, como pedir para o paciente ler em voz alta ou contar algum fato, normalmente faziam as vozes desaparecer. Essas são técnicas comumente usadas no manejo de transtornos de ansiedade.

Chadwick e Birchwood⁸ propõem que seja discutida a crença que cada paciente atribui às suas alucinações e que se busquem novos significados que tragam um controle maior desse fenômeno.

Fallon e Talbot⁹ sugerem que se resgatem as estratégias que o paciente já utiliza para lidar com as alucinações. Pesquisas mostram que a maioria dos pacientes psicóticos já apresenta, intuitivamente, estratégias para lidar com os fenômenos alucinatórios e que se trata de estratégias adaptativas.

Parte cinco: Avaliação das pressuposições disfuncionais a respeito de si mesmo e dos outros

Parte da terapia deve ser reservada para que se discuta como o paciente vê sua doença, o que realmente sabe a respeito de seu diagnóstico. A psicoeducação é fundamental para que ele possa lidar com o estigma muitas vezes gerado pelo diagnóstico. Por se tratar de um transtorno sujeito a recaídas, essa situação deve também ser discutida com os pacientes, para que se possam criar estratégias para lidar com elas. Devem-se identificar e discutir os possíveis fatores de risco, avaliá-los e averiguar quais técnicas foram utilizadas de forma positiva para sair de crises anteriores.

No decorrer das sessões, crenças disfuncionais a respeito de si mesmo, que perpetuam a baixa autoestima, devem ser identificadas e abordadas, assim como outros sintomas depressivos, que poderão ser tratados pelo modelo clássico de TCC para depressão.

Parte seis: Estabelecimento de novas perspectivas para os problemas individuais e autorregulação dos sintomas psicóticos

A partir desse momento, já se considera que o paciente tenha adquirido mais conhecimento dos seus fenômenos psi-

cóticos, bem como estratégias para algum nível de autocontrole dos sintomas. As sessões foram estruturadas com base em tudo o que o paciente compartilhou com o terapeuta. Muitas vezes, pela primeira vez, ele pôde falar e ser compreendido. Novas perspectivas para sua vida podem ser discutidas nesse novo contexto.

TÉCNICA DO REFORÇO DAS ESTRATÉGIAS DE ENFRENTAMENTO

Tarrier e colaboradores¹⁰ foram em busca das estratégias já utilizadas pelos pacientes para o enfrentamento de seus sintomas psicóticos. Isso foi feito mediante uma entrevista semiestruturada, na qual foram avaliadas, também, as reações emocionais diante desses sintomas. Grande parte dos pacientes conseguiu descrever suas técnicas de enfrentamento, que incluíam estratégias cognitivas (distração, autoinstrução, focalização da atenção) e estratégias comportamentais (aumento ou início de interações sociais, aumento da estimulação sensitiva, uso de relaxamento e respiração abdominal). Tarrier também constatou, por meio da entrevista, que os pacientes conseguiam identificar o que precedia e exacerbava seus sintomas.

Portanto, a premissa dessa técnica é que se resgaste o modo já utilizado pelo paciente para lidar com seus sintomas e que se aperfeiçoem esses mecanismos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Um capítulo sobre psicoterapia deve sempre guardar um espaço para as terapias de base analítica. Essa linha psicoterápica chegou a ser, formalmente, não recomendada para a esquizofrenia pelo *PORT Guidelines for Schizophrenia*, mas, em 2004, esse mesmo *guideline* retirou tal contraindicação.¹¹

Na literatura, há muitos relatos de caso utilizando essa abordagem; contudo, estudos com um grau maior de evidências ainda precisam ganhar mais espaço no meio científico.

REFERÊNCIAS

1. Turner D, van der Gaag M, Karyotaki E, Cuijpers P. Psychological intervention for psychosis: a meta-analysis of comparative outcome studies. *Am J Psychiatric*. 2014;171(5):523-38.
2. Turkington D, Kington DG. The use of cognitive behavioral therapy with a normalizing rat in schizophrenia. Preliminary report. *J Nerv Ment Dis*. 1991;179(4):207-11.
3. Birchwood M, Trower P. The future of cognitive behavioral therapy psychosis: not a quasi-neuroleptic. *Br J Psychiatric*. 2006;192:297-9.
4. Kington, D. C.; Turkington, D. *Cognitive Behavioral Therapy of Schizophrenia*. New York: Guilford; 1994.
5. Fowler DR, Garety P, Kuipers L. Cognitive behavioral therapy for psychosis-theory and practice. Chichester: John Wiley & Sons; 1995.
6. Slade PD. The effects of systematic desensitization on auditory hallucination. *Behav Res Ther*. 1972;10(1):85-91.
7. Fowler DR, Morley S. The cognitive behavioral treatment of hallucinations and delusions. *Behav Psychotherapy*. 1989;17:267-82.
8. Chadwick P, Birchwood M. The omnipotence of voices. A cognitive approach to auditory hallucinations. *Br J Psychiatric*. 1994;164(2):190-201.
9. Fallon JR, Talbot RE. Persistent auditory hallucination coping mechanisms and implication for management. *Psychol Med*. 1981;11(2) 329-39.
10. Tarrier N, Harwood S, Yusupoff L, Beckett R, Baker A. Coping strategy enhancement (CSE): a method of treating residual schizophrenia symptoms. *Behav Psychotherapy*. 1990;18:283-93.
11. Schizophrenia: treatment recommendations updated the new PORT guidelines focus on improving physical as well mental health. *Harv Ment Health*. 2010;26(12) 4-5.

LEITURAS SUGERIDAS

Barretto EM, Kayo M, Avrichir BS, Sa AR, Camargo Md, Napolitano IC, et al. A preliminar controlled trial of cognitive behavioral therapy in clozapine-resistant schizophrenia. *J Nerv Ment Dis*. 2009; 197:865-8.

Brus M, Novakovic V, Friedber A. *Psychotherapy for Schizophrenia: a review of modalities and their evi-*

- dence base. *Psychodyn Psychiatry*. 2012;40(4):609-16.
- Cormac L, Jones C, Campbell C. Cognitive behavioral therapy for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(1).
- Cox D, Cowling P. *Are you normal?* London: Tower Press; 1989.
- Dickerson FB, Ringel N, Parente F. Predictors of residential independence among outpatients with schizophrenia. *Psychiatr Serv*. 1999;50(4): 515-9.
- Durham RC, Guthrie M, Morton RV, Reid DA, Treviling LR, Fowler D, et al. Tayside- Fife clinical of cognitive behavioral therapy for medication resistant psychotic symptoms. Results to 3 months follow-up. *Br J Psychiatry*, v. 182, p. 303-311, 2003
- Fieszdon J, Reddy F. Review of social Cognitive treatment for psychosis. *Clin Psychology Rev*. 2012;32: 724-40.
- Garety P, Fowler D, Kuipers E, Dunn G, Bebbington P, Freeman D, et al. London-East Anglia randomized controlled trial of cognitive behavioral therapy for psychosis. II: predictors of outcome. *Br J Psychiatry*. 1997;171:420-6.
- Haddock G, Tarrier N, Spaulding W, Yusupoff L, Kinney C, McCarthy E. Individual cognitive behavioral therapy in the treatment of hallucinations and delusions: a review. *Clin Psychol Rev*. 1998;18(7): 821-38.
- Husser E. *A crise da humanidade europeia e a filosofia*. Porto Alegre: EDIPUCRS; 2008.
- Irarrazaval L. Psychotherapeutic Implications of self-disorders in Schizophrenia. *Am J of Psychotherapy*. 2013;67(3):702-9.
- Kuipers E. The management of difficult to treat patients with schizophrenia, using no drug therapies. *Br J Psychotherapy Suppl*. 1996;31:41-51.
- Rector NA, Beck AT. Cognitive behavioral therapy for schizophrenia: an empirical review. *J NervMent Dis*. 2001;189(5):278-87.
- Strauss JS. Hallucinations and delusions as point on continua function. *Arch Gen Psychiatry*. 1969;20: 581-6.
- Tarrier N. An investigation of residual psychotic symptoms in discharged schizophrenic patients. *Br J Clin Psychol*. 1987;26 (pt2):141-3.
- Tarrier N, Harwood S, Yusupoff L. Coping Strategy Enhancement (CSE): a method of treating residual schizophrenia symptoms. *Behav Psychotherapy*. 1990;18:283-93.
- Tarrier N. A trial of two cognitive behavioral methods of treating drug resistant residual psychotic symptoms in schizophrenic patients: I outcome. *Br J Psychiatry*. 1993;162:524-32.
- Wittorf A. Associations between therapy skills and patient experiences of change process in cognitive behavioral therapy for psychosis. *Psychiatry Res*. 2013;210:702-9.



Abordagens psicossociais em esquizofrenia

Marilene Zimmer
Paulo Belmonte-de-Abreu

INTRODUÇÃO

A esquizofrenia é uma doença que afeta todas as etnias, classes econômicas e sociais e ambos os sexos. É a terceira causa principal de incapacidade nos jovens adultos em todo o mundo, com prevalência na população ao redor de 1%.¹ Destes, menos de metade tem acesso a cuidados adequados.²

O tratamento de pessoas com o diagnóstico de esquizofrenia vai muito além do controle dos sintomas, sendo que somente uma minoria dos pacientes tem acesso a um tratamento psicológico e psicossocial efetivo. Esse fato levanta a questão de aumento de ações de formação nesse tipo de intervenção, para maior extensão de cuidados em esquizofrenia.

Embora os novos antipsicóticos venham favorecendo um novo padrão de cuidados, permitindo, em longo prazo, melhor adesão e engajamento no tratamento farmacológico, bem como diminuição do índice de recaídas, para muitos indivíduos, ainda é necessário o uso de abordagens comportamentais, psicossociais, de reorientação e de aprendizagem

de novas habilidades.³⁻¹⁷ Em estudos de diferentes métodos de intervenção, terapia cognitiva, terapia cognitivo-comportamental, treinamento de habilidades sociais e treinamento para solução de problemas estão entre os mais citados. Para abordar o problema de déficit cognitivo em esquizofrenia, uma ampla gama de programas de reabilitação cognitiva tem sido desenvolvida e avaliada ao longo dos últimos 40 anos. Esses programas empregam uma variedade de métodos, como prática de exercícios e de discussões em grupo e treinamento de estratégias de melhora de funcionamento cognitivo e de estratégias compensatórias de redução de estresse. Apesar da eficácia e da eficiência comprovada, ainda existem lacunas para se conquistar a melhora efetiva desses pacientes. Uma maneira de alcançá-la tem sido a utilização sistemática dos princípios da aprendizagem social, como estratégia para a diminuição das limitações funcionais e para o desenvolvimento de capacidades, que estão na base das competências sociais e da adaptação social. Existe a necessidade de se considerar, paralelamente aos aspectos compor-

tamentais, as competências cognitivas, uma vez que as exigências complexas do cotidiano configuram-se em grandes desafios para os pacientes. Para aumentar o sucesso no decorrer do tratamento e da reintegração social, é necessário um treinamento para a recuperação das habilidades cognitivas básicas, como atenção, concentração, memória, percepção social e comunicação verbal.¹⁸

TERAPIA PSICOLÓGICA INTEGRADA PARA ESQUIZOFRENIA

Entre as técnicas psicoterápicas de tratamento para a esquizofrenia, destaca-se o programa de Terapia Psicológica Integrada para Esquizofrenia (IPT – Integrated Psychological Therapy –, de Brenner, Roder e colaboradores, com manual traduzido para o português em 2002).¹⁸ A IPT é composta de cinco subprogramas, orientados à terapia de transtornos cognitivos e também a déficits específicos de comportamento social típicos da esquizofrenia. Esse programa é reconhecido como o primeiro tratamento sistemático manualizado para aplicação em grupos de pacientes com esquizofrenia que combina estratégias cognitivas e psicossociais, demonstrando ser efetivo na melhora dos pacientes, conforme estudos de metanálise^{16,17,19} e de aplicação de etapas da IPT.²⁰⁻²²

Em uma metanálise recente, foram reunidos dados dos últimos 30 anos sobre estudos de grupos de pesquisa em 12 países que avaliaram a IPT – 36 estudos independentes, totalizando 1.601 pacientes atendidos com essa técnica.¹⁷ Os pacientes submetidos à IPT mostraram uma melhora significativamente maior em todos os resultados nas variáveis observadas

(neurocognição, cognição social, funcionamento psicossocial e sintomas negativos) que a dos pacientes do grupo-controle (condições-placebo – atenção e cuidado-padrão).

A IPT combina intervenções neurocognitivas com habilidades sociais e resolução de problemas com a utilização de técnica cognitivo-comportamental, na qual são trabalhados os processos cognitivos básicos, para depois trabalhar com o treinamento de habilidades sociais e a resolução de problemas interpessoais. Os cinco subprogramas estão organizados em diversas etapas de complexidade crescente: diferenciação cognitiva, percepção social, comunicação verbal, habilidades sociais e resolução de problemas interpessoais.¹⁸

O foco do trabalho psicoterápico dos três primeiros subprogramas concentra-se no desenvolvimento de funções cognitivas básicas. Os dois últimos subprogramas focalizam o desenvolvimento de tarefas mais complexas de aquisição de habilidades sociais para correção de interação social inadequada, incluindo instrução, aprendizagem de modelos, *role-play*, *feedback* e reforço positivo. Os subprogramas cognitivos e sociais da IPT podem ser trabalhados de forma sinérgica, aumentando, assim, a transferência dos efeitos terapêuticos ao longo do tempo e melhorando a recuperação funcional.¹⁷

Os conteúdos da psicoterapia envolvem situações de diferentes áreas da vida cotidiana, como convivência familiar, interação social, dificuldades de execução de tarefas da vida diária, atividades em casa, relacionamento interpessoal, atividades de lazer, busca de trabalho e demais relações sociais relevantes que são levantadas em conjunto com os pacientes.

A IPT foi desenvolvida para ser aplicada em pequenos grupos de pacientes (máximo 10), considerando a homogeneidade quanto às características de funcionamento cognitivo e ao grau de comprometimento da doença. A estrutura da IPT também permite sua utilização de forma individual, principalmente quanto aos três primeiros subprogramas, visto que os demais requerem exercícios de interação grupal.¹⁸

Cada subprograma está organizado em uma série de etapas que seguem com-

plexidade crescente, tanto de nível de exigência cognitiva para os pacientes quanto de carga emocional dos temas abordados (Fig. 17.1).

O primeiro subprograma, de psicoeducação, não estava descrito originalmente. Foi incluído após o estudo-piloto e compreende o ensinamento sobre a doença em um modelo biopsicossocial, com discussão com todos os membros do grupo. O segundo, de diferenciação cognitiva, está dividido em três etapas: exercício com cartões; treinamento de sistemas

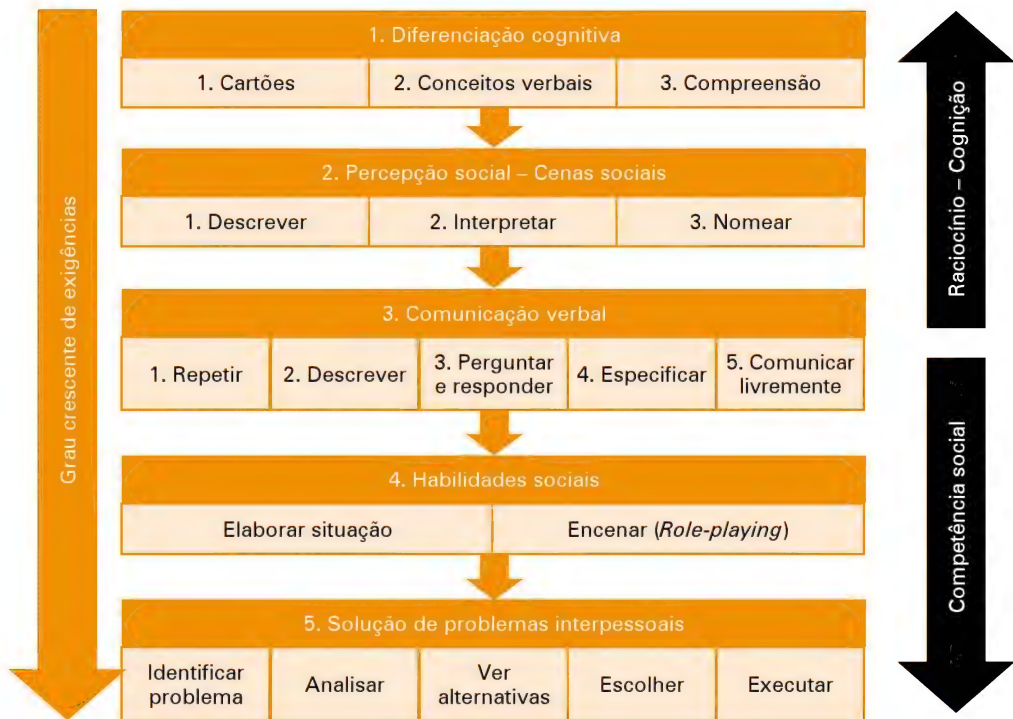


Figura 17.1
Programa de Terapia Psicológica Integrada para Esquizofrenia.

conceituais verbais (hierarquias conceituais, sinônimos, antônimos, definições de palavras e estratégias de busca). O terceiro subprograma, de percepção social, consiste na descrição e análise de cenas da vida cotidiana. O quarto, de comunicação verbal, inclui: repetição literal de frases; repetição segundo o sentido de frases autoformuladas; pergunta autoformulada com resposta; interrogação sobre um tema determinado; e comunicação livre. No quinto subprograma, de habilidades sociais, trabalha-se com a realização de *role-play* sobre dificuldades sociais dos pacientes, tais como saber iniciar e manter uma conversa; pedir informações; recusar um pedido de forma assertiva; saber defender seu ponto de vista; e aceitar a opinião dos demais. Por fim, no sexto, de resolução de problemas interpessoais, são tratados problemas individuais dos pacientes, utilizando-se indicações de estratégias sequenciais “passo a passo” para buscar alternativas de solução para cada problema levantado.

O programa completo da IPT foi desenvolvido para ser aplicado em longo prazo, durante 12 a 24 meses, recebendo, no Brasil, um processo de adaptação, de base empírica, com diferentes amostras de pacientes com diagnóstico de esquizofrenia atendidos tanto em serviços de

saúde mental públicos quanto privados, no sul do Brasil.²²⁻²⁴ A adaptação da IPT consistiu na exclusão de algumas etapas e na inclusão de uma sessão de psicoeducação, resultando em uma intervenção para ser aplicada em 12 sessões, que foi testada por meio de um ensaio clínico randomizado, comparando pacientes tratados com grupo-controle.²⁴ Os resultados de melhora dos pacientes foram semelhantes aos achados de estudos que utilizaram o programa completo.^{16, 19} Esse estudo realizado no Brasil foi incluído em uma metanálise sobre a IPT, que apresentou resultados semelhantes.¹⁷

Na Tabela 17.1, são descritas as etapas distribuídas ao longo de 12 semanas, testadas em ensaio clínico randomizado.

O programa de 12 sessões deve ser trabalhado em grupos de no máximo 10 pacientes, com homogeneidade quanto às suas características de funcionamento cognitivo e social. Grupos de pacientes com diferentes graus de escolaridade e déficits cognitivos podem gerar maior nível de ansiedade, desconforto e estresse. Aqueles com potencial cognitivo mais limitado apresentam dificuldades na execução de tarefas muito complexas, cansando-se rapidamente. Já os pacientes que apresentam um funcionamento cognitivo mais organizado acabam se desmo-

Tabela 17.1

Etapas do programa de 12 sessões da terapia psicológica integrada para esquizofrenia (IPT)

Subprograma	1	2	3	4	5	6
	Psicoeducação	Diferenciação cognitiva	Percepção social	Comunicação verbal	Habilidades sociais	Resolução de problemas
Etapas	Informações sobre a doença	Exercícios com cartões	10 cenas de vida cotidiana	Repetição literal verbal de frases (6 frases)	<i>Role-play</i> 4 situações práticas	Alternativas de solução para 6 problemas
Sessão	1ª	2ª, 3ª, 4ª	3ª, 4ª, 5ª, 6ª	6ª, 7ª	8ª, 9ª	10ª, 11ª, 12ª

Fonte: Zimmer e colaboradores.²⁵

tivando ao serem submetidos a tarefas de baixa complexidade, porque se sentem subestimados e não conseguem tolerar o tempo de espera necessário para os que apresentam dificuldades na execução de tarefas simples, como a de nomear cores e formas repetidas vezes.

ETAPAS DOS SUBPROGRAMAS

1. Psicoeducação

Discussão em grupo sobre conceitos básicos de saúde e doença, na qual são abordados alguns aspectos das dificuldades gerais experimentadas por qualquer pessoa em relação a sua saúde. Na sequência, são explicados os conceitos sobre a esquizofrenia: a ocorrência de um caso para cada 100 pessoas, independentemente do país, da cultura e da situação social e educacional dos indivíduos; o fato de não ser uma doença contagiosa que possa ser transmitida entre as pessoas; bem como a explicação de que não se sabe sua causa específica, pois existem fatores genéticos, biológicos e sociais. Esses temas são discutidos em grupo, mediante a apresentação de imagens e/ou caixas de medicamentos, ou seja, recursos didáticos que podem facilitar a explanação dos assuntos abordados. O objetivo da utilização desses recursos é tornar o mais agradável possível a discussão de temas que representam uma carga estressante para os pacientes. Para explicar os sintomas e as diferenças entre a denominação de positivos e negativos, também se pode contar com o auxílio de desenhos que ilustrem pessoas sofrendo desses sintomas (p. ex., uma pessoa pensando que é rei; pensando em vários temas ao mesmo tempo; sem vontade de fazer nada; apresentando cansaço para a execução de tarefas domésticas, etc.). Posteriormente, são abordados os temas sobre a importância de seguir o tratamento

médico, sobre as alternativas para diminuir os efeitos colaterais dos medicamentos e sobre a importância de manter uma atividade prática (p. ex., descrever como funcionam os Centros de Atenção Psicossocial [CAPS], os serviços comunitários, fornecer alternativas de atividades domésticas, etc.). O ideal é estimular a participação dos pacientes solicitando que comentem suas dificuldades, que serão utilizadas durante as etapas do programa. Nesta fase, também é importante comentar com os participantes sobre pessoas que, apesar de terem esquizofrenia, hoje são consideradas famosas, como no exemplo do filme *Uma mente brilhante*, que narra a história de John Nash,²⁶ ou o famoso pintor Van Gogh. Desmistificar e desestigmatizar a doença e as crenças errôneas comuns configura-se como um dos pontos principais da psicoeducação, que pode ser retomada em uma ou várias sessões, dependendo das necessidades e da motivação dos pacientes. Posteriormente, passa-se ao treinamento cognitivo da IPT.

2. Diferenciação cognitiva

Nesta etapa, utiliza-se um jogo de cartões com desenhos geométricos nas cores básicas (vermelho, azul e amarelo), contendo números e dias da semana. Os cartões podem ser confeccionados com tamanho aproximado de 7 x 7 cm, com fundo na cor branca; no centro deles, consta o desenho de uma forma geométrica (círculo, quadrado ou triângulo), nas cores azul, amarela ou vermelha, e dentro de cada desenho geométrico consta impresso um número de 1 a 24, em tamanho que possa ser lido a distância. Alguns cartões devem conter, abaixo desse desenho geométrico, o nome de um dia da semana (Fig. 17.2). É importante ter o cuidado de fazer uma distribuição aleatória da combinação desses fatores

para a confecção dos cartões, conforme sugere o autor.¹⁸ O número de cartões deve ser em torno de 200, visto que nessa etapa da técnica trabalha-se em grupo e são distribuídos vários cartões para cada paciente (tomando o cuidado para que todos recebam os cartões com as características que serão trabalhadas). No início de cada sessão, é muito importante explicar com clareza o que será desenvolvido, quais os objetivos e o que se espera que esses exercícios possam trazer de benefícios para os participantes. Dentro da tarefa, são distribuídos em torno de 10 cartões para cada participante. No primeiro momento, pede-se que cada um descreva o material que recebeu. Depois, comenta-se que cada item do cartão será considerado “uma característica” e, a seguir, explica-se que serão dadas tarefas para que eles agrupem os cartões por características (p. ex., uma característica: “cartões com círculos”; duas características: “cartões com círculo azul”; três características: “cartões com círculo azul que contenham número par”). Solicita-se aos participantes que separem os cartões de acordo com o número de características propostas. As tarefas iniciais são bem simples, com baixa complexidade cognitiva, a qual é aumentada gradativamente. Como parte fundamental de todas as etapas, confere-se se todos entenderam, pedindo que repitam cada instrução, um

a um. Para conferir se todos as realizaram de modo correto, solicita-se que o companheiro do lado ajude o colega a conferir. É muito importante envolver todos os participantes em todas as fases do programa. Nas primeiras etapas, o ideal é preparar minuciosamente o que será trabalhado em cada sessão. De maneira gradual, aumenta-se o número de características que os participantes devem utilizar para separar os cartões. O objetivo principal desta etapa do treinamento é trabalhar com a atenção, a concentração e a manutenção do foco na tarefa. Esta fase é trabalhada durante três sessões; mais do que isso, os pacientes começam a cansar-se rapidamente.

Exemplos – primeira sessão com cartões:

Distribuir 10 cartões e solicitar que:

- separem os cartões por forma geométrica;
- separem os cartões com o desenho de um triângulo;
- separem os cartões que contêm triângulos azuis;
- separem triângulos amarelos com um dígito/número;
- separem triângulos vermelhos com um dígito e dia da semana.

Segunda sessão: distribuir 10 cartões a cada um. Neste dia, explicar que se trabalhará com critérios e verificar se todos entenderam, na última sessão, o que era considerado um critério, dois ou três. Solicitar que separem por um critério (cartões com desenhos amarelos), dois critérios (cartões amarelos com dois dígitos) e três critérios (cartões amarelos com dois dígitos e círculos). Cada um escolhe dois critérios/características e separa seus cartões. Depois, devem explicar ao grupo as características que escolheram. Durante todas as sessões, explica-se a tarefa e solicita-se que cada um repita o que deve ser feito.

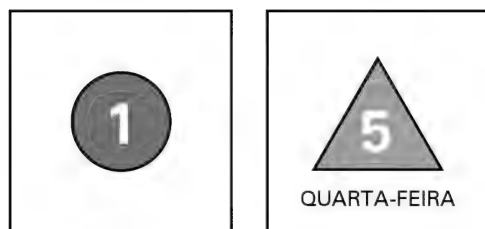


Figura 17.2

Programa de terapia integrada: subprograma de diferenciação cognitiva – Jogo com cartões.

3. Percepção social

Nesta etapa, trabalha-se com a descrição de cenas da vida cotidiana. O recurso é utilizar imagens por meio de *slides*. Seleciona-se antecipadamente as cenas que serão trabalhadas, de acordo com as características dos pacientes. No total, são trabalhadas 10 cenas, por exemplo: fotografia ou imagem de pessoas conversando; pessoas discutindo ou passeando por um local, com muitas informações na imagem; pessoas fazendo compras; praticando esportes; cena de alguém com dor ou machucado, etc. Essas cenas devem ser organizadas das mais simples às mais complexas. Os autores da IPT¹⁸ apresentaram uma classificação para carga cognitiva (quantidade de informações na cena) e carga emocional (sentimentos que a cena pode despertar) de 40 imagens. Primeiro, são utilizadas cenas com o menor número de carga cognitiva e que não representem carga emocional ou estressante; aumenta-se progressivamente a complexidade das imagens. É muito importante conhecer um pouco da rotina dos pacientes e suas últimas vivências sociais para se fazer a seleção das cenas. É necessário tomar o cuidado de não utilizar conteúdos que possam ser estressantes para algum dos participantes (p. ex., mesa de bar: deve ser evitada se, no grupo, há algum participante que enfrentou problemas com consumo indevido de álcool; cena de pessoas tristes: deve ser evitada se algum participante perdeu alguém recentemente). A imagem é projetada em uma parede ou tela de computador (se o grupo for pequeno) para os pacientes, que devem estar sentados em semicírculo, de modo que todos tenham boa visibilidade da cena. Outro recurso fundamental é dispor de um quadro para fazer anotações. A tarefa consiste em escrever a cena com o máximo de detalhes que puderem. Todas as características são escritas no quadro, ou em um papel grande na parede,

de modo que, posteriormente, eles possam ler e discutir, para conferir o que de fato está na cena. Um dos aspectos mais importantes desta tarefa é manter o foco na atividade (trabalhando com atenção, concentração, percepção). Depois que todos apontam características da cena, discute-se no grupo, revisando cada ponto descrito até que se chegue a um consenso sobre a imagem. Evita-se dar respostas prontas e, em vez disso, estimula-se que os participantes auxiliem uns aos outros. Quando se considerar que se esgotou o conteúdo de descrição da cena, pede-se ao grupo que dê um título que descreva a cena trabalhada. Muitas vezes, é necessário fazer uma votação para se escolher o título mais adequado, e novamente é importante que o grupo chegue a um consenso para a decisão. As sessões são divididas em dois momentos: a princípio, trabalha-se com os cartões; no segundo momento, com a descrição da cena.

4. Comunicação verbal

É recomendável utilizar uma tarefa para aquecimento do grupo. Um exemplo é fazer o “jogo do telefone sem fio”. O objetivo é conversar com o grupo sobre o processo de comunicação e suas falhas, que muitas vezes acontecem por falta de atenção e concentração. Para os exercícios desta etapa são elaboradas frases, considerando a quantidade de palavras e o conteúdo emocional e/ou estressante que podem conter. Essas frases devem ser elaboradas com temas do dia a dia dos participantes (p. ex., “Hoje temos bolo e suco no lanche”; “No almoço teve arroz, feijão, batata e carne”; “Você pode me dizer por que estive o dia todo sem falar comigo?”, etc.). O exercício começa com tarefas simples, aumentando-se a complexidade. Um integrante do grupo lê a frase, e solicita-se essa repetição até que todos consigam dizer a frase completa. Progressiva-

mente, aumenta-se o número de palavras e a complexidade das frases. O principal objetivo desta tarefa é trabalhar com a repetição das frases, e evita-se corrigi-las. Entretanto, deve-se estimular que os participantes do grupo ajudem uns aos outros, trabalhando com o que chamamos de “comunicação circular” – por exemplo: “Márcia, você poderia repetir a frase para ajudarmos o Antônio?”; “Agora, Antônio, vamos tentar dizer a frase completa?”; “Julia, o Antônio disse a frase corretamente?”.

É recomendável trabalhar com mais de uma etapa na mesma sessão, mesclando subprogramas, para que as tarefas não se tornem monótonas e repetitivas. Assim, pode-se dividir a sessão em dois momentos: na primeira parte, trabalha-se com a descrição das cenas; posteriormente, passa-se ao exercício de repetição de frases.

5. Habilidades sociais

Para esta etapa, é feito um levantamento das principais dificuldades de interação social dos pacientes. As dificuldades são agrupadas por temas que poderão ser trabalhados durante as sessões. Posteriormente, é feita uma seleção das dificuldades que poderão ser resolvidas com o empenho dos participantes, ou seja, que não dependem de um fator externo para se lograr uma solução efetiva. Exemplos: ir a uma padaria e uma farmácia; pedir informações; falar de sentimentos; negociar para assistir a canais de televisão, etc.

Para motivar o grupo a participar, o terapeuta, com o auxílio de um coteraapeuta ou participante do grupo, faz uma demonstração do *role-play* e, posteriormente, uma rodada de *feedback* para ver sugestões. Cada participante executa a “encenação ou dramatização do papel designado”, até que se chegue a um consenso da melhor estratégia para aprimorar a

habilidade de desempenho da dificuldade selecionada. A partir desta etapa, designa-se para cada participante uma tarefa para casa. Os participantes são motivados a experimentar essa mudança de comportamento no seu ambiente de convivência, e na sessão seguinte são trabalhadas as dificuldades encontradas e reforçados os pontos positivos das tentativas descritas por eles. É fundamental evitar fazer críticas quanto à execução das tarefas, pois isso pode ser muito estressante para os pacientes, o que aumentará suas dificuldades de relacionamento social. Assim, deve-se reforçar sempre o esforço de cada um pela tentativa e estimular que continuem tentando. Para aqueles pacientes que não conseguiram executar a tarefa de casa, destaca-se o exemplo dos colegas que tentaram, e procura-se estimular o grupo para que motive aquele que tem mais dificuldades.

6. Resolução de problemas interpessoais

Esta etapa apresenta muitas semelhanças com a de habilidades sociais; os temas selecionados são de ordem individual, e não grupal, como no subprograma anterior, e não se faz a dramatização, e sim listas de alternativas e seguimento de passos para se resolverem problemas interpessoais. Novamente, faz-se uma rodada de levantamento de problemas dos participantes e, em conjunto com eles, uma seleção dos problemas que serão trabalhados durante as sessões. Escrevem-se no quadro as etapas que são necessárias para se conseguir resolver cada problema.

Os participantes são motivados a participar sugerindo alternativas de solução para os problemas, mesmo que não sejam os seus, aumentando a coesão e o reforço grupal ao se compartilharem problemas similares e/ou experiências – por

exemplo: “Quem passou por uma situação semelhante?”. O paciente que apresenta o problema é motivado a buscar alternativas de solução, com base nas sugestões do grupo. As alternativas são escritas no quadro, e promove-se uma análise das vantagens e desvantagens de cada uma. Posteriormente, o participante é incentivado a escolher aquela que considera mais fácil de aplicar e, como tarefa para casa, deverá testá-la.

As alternativas de solução devem partir do próprio grupo, aumentando a possibilidade de que sejam aplicáveis à realidade de cada um. A indicação de estratégias que não partem do grupo dificilmente tem efeito sobre os pacientes. O terapeuta, portanto, deverá evitar os planejamentos muito rígidos concebidos por ele previamente, já que isso pode ter o efeito de eliminar as decisões e as possíveis ações dos integrantes do grupo, reduzindo a motivação. Ao contrário, deverá promover um enfoque criativo da resolução terapêutica de problemas, com base em técnicas de dinâmica de grupo. Pode-se propor a análise de mais de um problema na mesma sessão terapêutica. Durante esta etapa, é importante manter o foco das tarefas no presente, tomando-se o cuidado para que se trabalhe exclusivamente o “aqui e agora” do conflito.

É possível trabalhar o subprograma de resolução de problemas interpessoais como um processo de longa duração, podendo ser realizado por semanas ou meses; outra opção é usá-lo como forma de continuidade do tratamento. O objetivo é possibilitar aos indivíduos que gradualmente aprimorem suas relações interpessoais, de acordo com a realidade do ambiente onde vivem, melhorando sua qualidade de vida.

Ao final do programa de treinamento de 12 semanas, são retomados os principais aspectos trabalhados, motivando os pacientes a continuar buscando alter-

nativas de solução para suas principais dificuldades.

De acordo com estudos de seguimento, o efeito desse programa dura em torno de oito meses. É recomendável combinar sessões de acompanhamento, nas quais são retomadas algumas etapas trabalhadas, com o objetivo de fomentar a autoeficácia dos pacientes.^{16,19,27}

REFERÊNCIAS

1. Mueser KT, McGurk SR. Schizophrenia. *Lancet*. 2004;363(9426):2063-72.
2. McGurk SR, Twamley EW, Sitzler DI, McHugo GJ, Mueser KT. A Meta-Analysis of Cognitive Remediation in Schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2007;164(12):1791-802.
3. Penn DL, Mueser KT. Research update on the psychosocial treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1996;153(5):607-17.
4. Mojtabai R, Nicholson RA, Carpenter BN. Role of psychosocial treatments in management of schizophrenia: a meta-analytic review of controlled outcome studies. *Schizophr Bull*. 1998;24(4):569-87.
5. Tarrier N, Yusupoff L, Kinney C, McCarthy E, Gledhill A, Haddock G, et al. Randomized controlled trial of intensive cognitive behavior therapy for patients with chronic schizophrenia. *BMJ*. 1998;317(7154):303-7.
6. Liberman RP, Wallace CJ, Blackwell G, Kopełowicz A, Vaccaro JV, Mintz J. Skills Training versus Psychosocial Occupational Therapy for Persons With Persistent Schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1998;155(8):1087-91.
7. Tarrier N, Wittkowski A, Kinney C, McCarthy E, Morris J, Humphreys L. Durability of the effects of cognitive-behavioral therapy in the treatment of chronic schizophrenia: 12-month follow-up. *Br J Psychiatry*. 1999;174:500-4.
8. McQuaid JR, Granholm E, McClure FS, Roe-pke S, Pedrelli P, Patterson TL, et al. Development of an integrated cognitive-behavioral and social skills training intervention for older patients with schizophrenia. *J Psychother Pract Res*. 2000;9(3):149-56.
9. Velligan DI, Bow-Thomas CC, Huntzinger C, Ritch J, Ledbetter N, Prihoda TJ, et al. Randomized controlled trial of the use of Compensatory Strategies to Enhance Adaptive Functioning in outpatients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2000;157(8):1317-23.

10. Mueser KT, Bond GR, Drake RE. Community-Based Treatment of Schizophrenia and Other Severe Mental Disorders: Treatment Outcomes. *Med Gen Med*. 2001;3(1).
11. Wykes T, van der Gaag M. Is it time to develop a new cognitive therapy for psychosis – cognitive remediation therapy (CRT)? *Clin Psychol Rev*. 2001;21(8):1227-56.
12. Ertuğrul A, Uluğ B. The influence of neurocognitive deficits and symptoms on disability in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*. 2002;105(3):196-201.
13. Glynn SM. Psychiatric rehabilitation in schizophrenia: advances and challenges. *Clin Neurosci Res*. 2003;3(1-2):23-33.
14. Marder SR, Glynn SM, Wirshing WC, Wirshing DA, Ross D, Widmark C, et al. Maintenance treatment of schizophrenia with risperidone or haloperidol: 2-year outcomes. *Am J Psychiatry*. 2003;160(8):1405-12.
15. Daban C, Amado I, Bourdel MC, Loo H, Olié JP, Poirier MF, et al. Cognitive dysfunctions in medicated and unmedicated patients with recent-onset schizophrenia. *J Psychiatr Res*. 2005;39(4):391-8.
16. Roder V, Mueller DR, Mueser KT, Brenner HD. Integrated Psychological Therapy (IPT) for Schizophrenia: Is it effective? *Schizophr Bull*. 2006;32(suppl 1):S81-93.
17. Roder V, Mueller DR, Schmidt SJ. Effectiveness of Integrated Psychological Therapy (IPT) for Schizophrenia Patients: A Research Update. *Schizophr Bull*. 2011;37(suppl 2):S71-9.
18. Roder V, Brenner HD, Hodel B, Kienzle N. *Terapia Integrada da Esquizofrenia*. São Paulo: Lemos; 2002.
19. Müller DR, Roder V, Brenner HD. [Effectiveness of Integrated Psychological Therapy for schizophrenia patients. A meta-analysis including 28 independent studies]. *Nervenarzt*. 2007;78(1):62-73.
20. Spaulding W, Nolting J. Psychotherapy for schizophrenia in the year 2030: prognosis and prognostication. *Schizophr Bull*. 2006;32(suppl 1):S94-105.
21. Roder V, Zorn P, Brenner HD, Müller DR. *Manual para o tratamento cognitivo-comportamental dos doentes com esquizofrenia nas áreas residencial, laboral e de ocupação do tempo livre (WAF)*. Lisboa: Encontrar; 2008.
22. Zimmer M, Godoy LA, Godoy J, Belmonte-de-Abreu P. Mudança no funcionamento social e ocupacional de portadores de esquizofrenia e transtorno de humor, expostos ao Programa de Psicoterapia Cognitivo-Comportamental derivado de Roder: um estudo naturalista de 3 anos. *Rev Bras Psicoter*. 2003;5(1):3-18.
23. Zimmer M. Avaliação de um programa de terapia cognitivo-comportamental para esquizofrenia [Tese]. Porto Alegre: UFRGS; 2006.
23. Zimmer M, Dunca AV, Romanha R, Belmonte-de-Abreu OS. Análise qualitativa de variáveis relevantes para a aplicação do Programa Integrado de Terapia para Esquizofrenia (IPT) em pacientes esquizofrênicos do Sul do Brasil. *Rev Psiq Rio Gd Sul*. 2006;28(3):256-64.
24. Zimmer M, Duncan AV, Laitano D, Ferreira EE, Belmonte-de-Abreu PS. A twelve-week randomized controlled study of the cognitive-behavioral Integrated Psychological Therapy program: positive effect on the social functioning of schizophrenic patients. *Rev Bras Psiquiatria*. 2007;29(2):140-7.
26. Martins CD, Gil A, Belmonte-de-Abreu PS, Lobato MI. Humor e psicose em esquizofrenia: explorando fronteiras diagnósticas com o Inventário de Critérios Operacionais para Doenças Psicóticas (OPCRIT) e o caso John Nash. *Rev Psiq Rio Gd Sul*. 2004;26(2):135-57.
27. Mueller DR, Schmidt SJ, Roder V. Integrated Psychological Therapy: Effectiveness in schizophrenia inpatient settings related to patients' age. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2013;21(3):231-41.

Comportamento suicida na esquizofrenia

Verônica de Medeiros Alves
Cintia Bastos Ferreira
Ana Paula Nogueira de Magalhães

INTRODUÇÃO

A esquizofrenia é uma doença crônica que afeta cerca de 1% da população mundial.¹ Ocorre relativamente cedo, em geral no fim da adolescência ou no início da idade adulta, e a maioria dos pacientes apresenta manifestações dos sintomas ao longo da vida.²

Trata-se de um transtorno mental caracterizado pela presença de sintomas psicóticos e perturbadores. O paciente com esquizofrenia pode apresentar problemas de comportamento social, percepção de mundo, raciocínio lógico, produtividade, concentração, entre outros. Os surtos, frequentemente, são acompanhados de delírios, alucinações e confusão mental, que podem ser agravados, caso o indivíduo afetado não receba tratamento adequado.³ A remissão dos sintomas delirantes, quando o sujeito começa a sair do surto, normalmente vem acompanhada por um quadro depressivo, que, entre outros aspectos, pode ser um fator de risco para o comportamento suicida.⁴

Pacientes com esquizofrenia apresentam taxas elevadas de mortalidade e significativa redução da expectativa de vida quando comparados à população em geral, em decorrência tanto de mortes

por causas naturais como por não naturais.⁵ Entre as causas não naturais, destaca-se o suicídio, uma importante *causa mortis* entre esses pacientes.⁶

COMPORTAMENTO SUICIDA

O comportamento suicida é uma expressão relacionada a uma série de fenômenos ligados ao suicídio, dos quais os mais relevantes são o suicídio propriamente dito (óbito) e a tentativa de cometê-lo.⁷ Para melhor compreender essa temática, é importante ter em mente conceitos fundamentais, tais como suicídio consumado, tentativa de suicídio e ideação suicida.

O suicídio consumado é entendido como o ato suicida propriamente dito, quando o desfecho é sempre o óbito do indivíduo. A palavra “suicídio” deriva do latim e significa *sui* – de si mesmo e *caedes* – ação de matar. Caracteriza-se por um desejo da própria pessoa de pôr fim a sua vida, a fim de escapar de uma dor ou de um sofrimento insuportável.⁸ A tentativa de suicídio tem as mesmas características fenomenológicas do suicídio, diferindo deste apenas quanto ao desfecho, que não é fatal.⁷ Já a ideação suicida é ca-

racterizada por pensamentos suicidas e/ou pela verbalização do desejo de suicidar-se pelo indivíduo.⁹

O comportamento suicida é comum na esquizofrenia e em transtornos psicóticos.¹⁰ Nas tentativas de suicídio cometidas por pacientes com esquizofrenia, os métodos utilizados são mais violentos e letais do que os da população em geral,¹⁰ o que sugere uma real intenção de morrer.

A morte em nossa sociedade ainda é um tema que desperta medo e curiosidade e quase sempre é negada e evitada. Porém, ela faz parte do desenvolvimento natural dos seres humanos. Não há como evitá-la. É a única certeza que realmente temos.⁸

Ainda hoje, pessoas que tentaram o suicídio são encaradas com preconceito devido à falta de conhecimento da nossa sociedade em relação aos fatores que levam o indivíduo a tentar o suicídio e ao próprio aspecto negativo da morte.⁸

EPIDEMIOLOGIA DO COMPORTAMENTO SUICIDA NA ESQUIZOFRENIA

Cerca de 5% dos pacientes com esquizofrenia cometem suicídio,^{10,11} e entre 20 a 40% realizam tentativas de suicídio.¹² O risco é particularmente elevado em fases precoces da doença e sobretudo durante os anos em torno do início do tratamento.¹⁰

Estudos variados relatam diferentes taxas de comportamento suicida entre os pacientes com esquizofrenia (incluindo a ideação, a tentativa ou a consumação do suicídio), variando de 4 a 5% até 8 a 10%. A grande variação apresentada pode ser proveniente de metodologias diferenciadas para coleta de dados nas pesquisas; subnotificação ou problema na identificação das causas de óbito nas declarações oficiais; diferenças no número de amos-

tra; regionalidades ou sazonalidades, entre outros fatores.^{4,11,13} Entretanto, é quase consenso que a taxa de comportamento suicida é maior entre os pacientes com esquizofrenia do que entre os indivíduos da população em geral.^{4,14}

Muitos fatores de risco para o suicídio em pacientes com esquizofrenia são semelhantes aos da população em geral.² Somado a isso, poucos estudos têm investigado a relação entre o risco de suicídio e os sintomas negativos da doença.² Dada a complexidade desse fenômeno, é fundamental identificar os fatores de risco para o tratamento e a prevenção do comportamento suicida e a melhora da qualidade de vida dos pacientes com o transtorno.

Fatores biológicos

A biologia do suicídio inclui uma ampla área de pesquisa que compreende, entre outros aspectos, estudos sobre neurotransmissores, neuroendocrinologia, neuroimagem e genética.²

Os pacientes com esquizofrenia com risco elevado de tentativa de suicídio caracterizam-se por apresentar depressão, melhor função cognitiva e sintomas positivos proeminentes. No entanto, a base neurobiológica de tentativas de suicídio na esquizofrenia não é clara. O suicídio, no transtorno, está implicado no processo emocional e de tomada de decisão, que é associado com defeitos no circuito pré-frontal-cingulado.¹⁵

A vulnerabilidade ao comportamento suicida é provavelmente mediada por predisposição genética, interação com o ambiente e fatores epigenéticos. Essa interação permite modificar a função dos circuitos neuronais, tornando, assim, um indivíduo mais propenso ao ato suicida.¹⁶

Estudos genéticos sugerem que o comportamento suicida resulta de uma

interação complexa de vários genes e fatores ambientais estressores.¹⁷ Polimorfismos genéticos vêm mostrando associação com suicídio e esquizofrenia.¹⁸

Comorbidade

A depressão comumente acompanha o paciente com esquizofrenia, seja como a patologia complexa classificada entre os transtornos do humor, seja como um sinal representado por comportamento depressivo.^{4,11,19}

Quando um paciente com esquizofrenia toma consciência de sua situação, seja por remissão dos sintomas, seja por esclarecimento proveniente da busca por informação sobre o transtorno, apresenta sentimento de desespero, horror e desesperança.⁴ Ele teme as consequências da doença no seu desempenho pessoal e tem consciência do estigma gerado por ela. Isso pode desencadear uma tristeza profunda e levar ao desenvolvimento de sintomas depressivos.¹¹ Os pensamentos suicidas podem aparecer como fuga dessa realidade e podem estar associados ao medo da condição debilitante ou, ainda, à necessidade de buscar um meio de acabar com o sofrimento.

Sintomas obsessivo-compulsivos, especialmente as obsessões agressivas, são prevalentes em pacientes com esquizofrenia e associados a outros sintomas graves, à ideação suicida e ao comprometimento funcional.²⁰

Em menor frequência, distúrbios convulsivos e distúrbio de dor também são encontrados entre esses pacientes.²¹

Assim como nas doenças mentais, na esquizofrenia também foi demonstrado que pacientes com um comportamento suicida têm alterações em processos psicológicos-cognitivos, como o processo de tomada de decisão ou funcionamento executivo.²²

Fatores de risco para o comportamento suicida

O Ministério da Saúde classifica o risco de tentativa de suicídio em baixo, médio e alto.²³ A pessoa identificada com baixo risco caracteriza-se por apresentar alguns pensamentos suicidas, mas não elabora nenhum plano para efetivá-lo. O médio risco se caracteriza pelos pensamentos suicidas e pela presença de um plano elaborado, porém o indivíduo não pensa em cometê-lo de imediato. O paciente com alto risco tem um plano definido e os meios para fazê-lo prontamente, dando a impressão de estar se despedindo.

Um importante fator de risco para o suicídio em pacientes com esquizofrenia é a presença de tentativas anteriores de suicídio. Essas repetições de tentativas parecem ser mais graves do que na população em geral.¹⁰ Desse modo, episódios anteriores de tentativas de suicídio servem como um indicador de prognóstico, principalmente entre os pacientes com transtornos psicóticos.¹⁴

A fase inicial do tratamento da esquizofrenia configura um período de risco particularmente elevado. Nesse momento, os pacientes podem apresentar impulsividade, abuso de drogas e depressão, o que pode desencadear o ato suicida.¹⁰

Um curso mais grave da doença pode aumentar o risco, mas não há evidências científicas de um risco particular associado com sintomas psicóticos específicos, como delírios e alucinações. Sabe-se que crenças negativas sobre transtornos psicóticos podem aumentar o risco de suicídio.^{4,10} Os pacientes com esquizofrenia que não aderem ao tratamento psicossocial ou abandonam o tratamento farmacológico também apresentam maior risco de ideação ou de tentativa de suicídio.¹¹

Além de a esquizofrenia ser um fator que aumenta o risco de suicídio, os diferentes estágios da doença e os sinais e sintomas associados, assim como características individuais da pessoa com o transtorno, aparecem como pontos críticos para a identificação desses riscos.¹¹ Seguem algumas descrições que caracterizam essa afirmação:

- O primeiro surto psicótico é um marco negativo na vida do paciente com esquizofrenia. É a primeira vez que ele experimenta o comportamento desajustado e sofre com a confusão mental. Os delírios e as alucinações auditivas podem trazer consequências graves, inclusive acarretar a prática de danos contra a própria vida.¹⁴
- O fim da internação hospitalar (especialmente se for a primeira), junto à diminuição dos sinais e sintomas da esquizofrenia, pode deixar o paciente com um nível de estresse aumentado. Primeiro, porque vai deixar o convívio com profissionais da saúde e separar-se do centro especializado para seus cuidados, onde teoricamente se sente seguro. Segundo, porque, com a diminuição dos sintomas, o paciente toma consciência da sua condição de vítima de uma doença debilitante e começa a apresentar desânimo, desconforto e infelicidade.^{4,13}
- Por fim, o nível de escolaridade aumentado dos pacientes com esquizofrenia está associado ao risco de suicídio. Quanto maior o nível de escolaridade do indivíduo, maior o esclarecimento e maior a possibilidade de ele compreender a gravidade da sua patologia e, como consequência, apresentar sinais de desânimo, dor, rejeição e medo do estigma.^{4,11}
- Pacientes que tomam altas doses de antipsicóticos podem estar apresentando um indicativo de severidade

da doença ou de resistência ao tratamento. Nesse caso, sintomas graves e refratários podem levar a um risco maior de suicídio entre pacientes com esquizofrenia.²⁴

- Outros fatores de risco relacionados à doença considerados importantes preditores para o suicídio são: sexo masculino, presença de sintomas depressivos e abuso de substâncias e/ou álcool.^{2,11} Fatores sociais, tais como viver sozinho ou não morar com a família e a experiência de uma perda recente, têm sido associados com risco aumentado de suicídio, indicando a importância do apoio social.²

Entre os fatores de proteção para pacientes com esquizofrenia, destacam-se o fato de viver com a família, o recebimento de suporte social, o uso de medicamentos adequados e a adesão ao tratamento eficaz.^{2,4,11}

Abuso de substâncias e/ou álcool

O uso abusivo ou a dependência de álcool e/ou outras drogas aparecem associados com pacientes acometidos por transtornos psicóticos que já tentaram suicídio. Entre indivíduos com esquizofrenia, o abuso de substâncias é comum, sobretudo em homens.² Aproximadamente 50% desses pacientes apresentam história relacionada ao abuso de substâncias em algum momento da vida.²

De forma específica, as substâncias mais usadas entre o público em questão, em uma amostra de norte-americanos, foram a maconha e o álcool.¹⁴ História familiar de suicídio e coexistência com abuso de drogas e álcool também estão associadas com suicídio.¹¹

A presença de esquizofrenia associada ao abuso de substâncias pode ainda levar a outras consequências, como não uti-

lização de medicações, perda de controle, violência e problemas econômicos, agravando o quadro psicótico e provocando o aumento da utilização dos serviços psiquiátricos.²

TRATAMENTO

O tratamento de pacientes suicidas com diagnóstico de esquizofrenia envolve cuidado e avaliação dos fatores de risco e formulação de um plano de segurança abrangente, que envolve intervenções biopsicossociais. Isso inclui a construção de redes de apoio social para os pacientes e seus familiares e o ensino de habilidades de enfrentamento positivo. Além disso, abordagens psicossociais e farmacológicas aplicadas em longo prazo devem ajudar a minimizar o risco de suicídio.²⁴

Em comparação com a primeira geração de antipsicóticos, os agentes de segunda geração (e especialmente a clozapina) parecem ser mais eficazes na redução do risco de suicídio.²⁴ A clozapina é o único fármaco que pode alterar o comportamento suicida.^{10,24,25} Esse efeito não está associado à melhora clínica dos pacientes. Ela é a única substância aprovada pela Food and Drug Administration (FDA) para prevenir suicídio em pessoas com esquizofrenia, mas os critérios para esse fim são incertos.²⁵

Um estudo finlandês, realizado na primeira admissão de pacientes com esquizofrenia, mostrou aumento do risco de suicídio em pacientes que não receberam antipsicóticos.²⁶ Estudos mostram, ainda, taxas de suicídio mais baixas com o uso da clozapina.²⁷ Sua utilização, entretanto, deve ser cuidadosamente observada, devido ao seu potencial efeito adverso.²⁴

São conhecidos os efeitos secundários dos antipsicóticos, tais como aumento de peso, diabetes, desinteresse sexual, embotamento afetivo, sintomas extrapi-

ramidais, sedação, diminuição da sociabilidade e hipersonia,²⁸ além de seu efeito negativo sobre a qualidade de vida. Apesar desses efeitos secundários, esses medicamentos contribuem para a diminuição do número de recaídas e da própria sintomatologia da doença.²⁹

Desse modo, a utilização de drogas antipsicóticas é fundamental para o tratamento da esquizofrenia. Quando o paciente com o transtorno apresenta depressão, surge a necessidade de reduzir ou eliminar o risco de suicídio. Assim, é preciso tratar de forma concomitante esses transtornos mentais.⁴ Essa comorbidade necessita de uma atenção que vai além do tratamento farmacológico convencional.

Para o uso de antidepressivos no tratamento de sintomas depressivos em pacientes com esquizofrenia, o mais indicado são os inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRSs). Recentemente, tem havido evidências que apoiam o uso de ISRSs como agentes potenciais para ajudar a tratar sintomas suicidas.²⁴

Além dos antipsicóticos e antidepressivos, outras medicações para patologias associadas podem atuar como proteção contra o risco de suicídio. Um estudo norte-americano, com mais de 130 mil pacientes com transtorno mental (incluindo esquizofrenia) que tinham uma doença convulsiva ou um distúrbio da dor associado, comparou a taxa de tentativa de suicídio entre os indivíduos que foram ou não tratados com o anticonvulsivante gabapentina. Mostrou que aqueles que fizeram uso do fármaco apresentaram menor frequência de tentativas de suicídio, sugerindo uma ação protetora do medicamento.²¹

Planos de cuidados não farmacológicos incluem atividades de grupo; desenvolvimento de habilidades específicas e gerais; e ações de educação em saúde – além de possibilitarem o con-

vívio social, permitem que o sujeito desenvolva ferramentas de auxílio para o autocuidado e para a recuperação. É importante que tais ações sejam desenvolvidas pelo conjunto de profissionais da equipe, em um movimento interdisciplinar, com propostas de trabalho que envolvam a todos e que contem com objetivos comuns a todo o grupo de traba-

lhadores da saúde envolvidos. Essa dinâmica possibilita um trabalho mais sólido, evita a repetição de ações, impede que os pacientes sejam trabalhados por partes e torna o tratamento mais eficaz e com melhores resultados alcançados.^{8,30} A Figura 18.1 apresenta o fluxograma de tomada de decisão ante o risco de suicídio para esses pacientes.

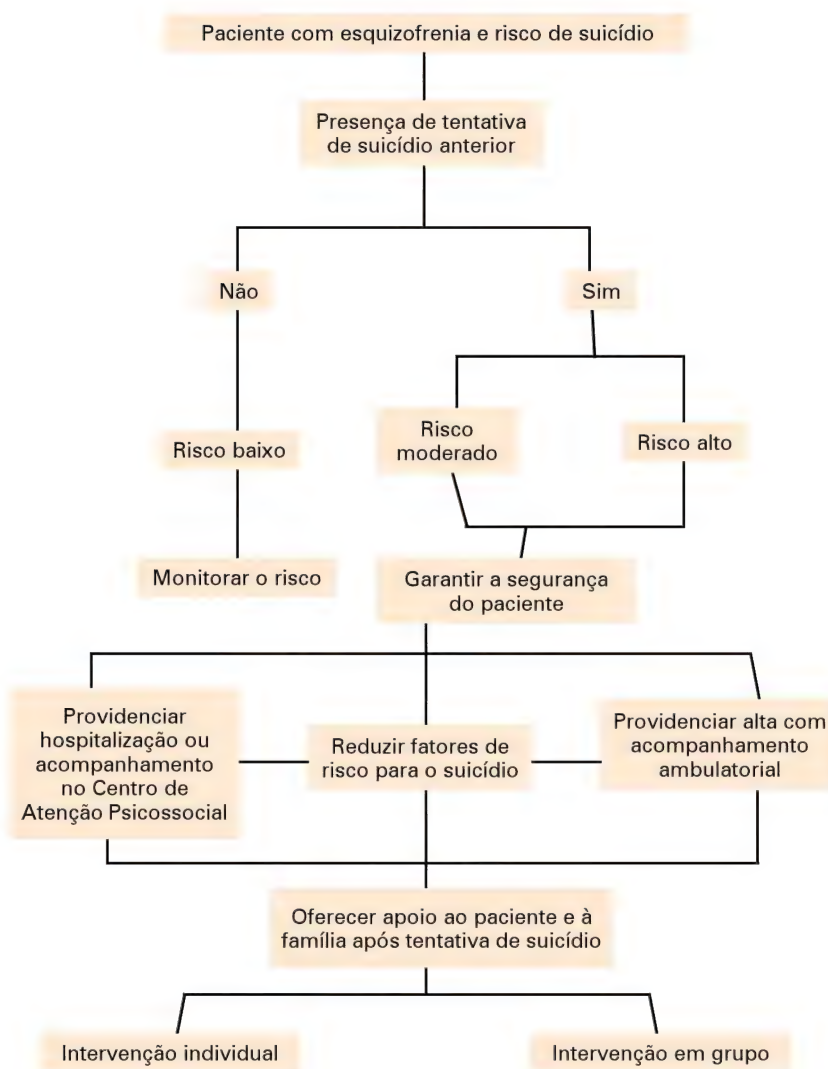


Figura 18.1

Fluxograma de tomada de decisão ante o risco de suicídio em pacientes com esquizofrenia.

PREVENÇÃO

Reduzir o risco de suicídio em pacientes com esquizofrenia é de vital importância; entretanto, sua prevenção é considerada um desafio, diante dos vários fatores de risco envolvidos.²

Alguns cuidados são necessários ao longo da vida para a promoção de uma saúde mental mais equilibrada. A seguir, são descritos alguns fatores que podem auxiliar na prevenção de danos emocionais (Tab. 18.1).

A participação em grupos sociais e entidades: a vida em comunidade permite maior número de interações sociais, tem regras mais permissivas e, na sua globalidade, permite maior exercício de liberdade e autonomia, que é incomparável às múltiplas variáveis que norteiam a permanência em uma internação.³¹

Reflexão sobre tentativa de suicídio anterior: a tentativa de suicídio sem sucesso pode representar uma nova oportunidade em relação à própria vida. Isso pode ocorrer individualmente ou mediante técnicas de reestruturação cognitiva, que permitam à pessoa fazer uma avaliação de seus problemas e identificar o que a motivou à tentativa de suicídio, ajudando-a a lidar, no futuro, com o mesmo tipo de problema e situações estressantes.³²

Equipe de saúde multidisciplinar: o trabalho em conjunto realizado pelo médico, enfermeiro, assistente social, psicólogo, educador físico, terapeuta ocupacional e psicopedagogo é fundamental para o planejamento e a execução de ações que facilitem a recuperação dos pacientes e previnam o suicídio, minimizando os riscos.³⁰

Tabela 18.1

Fatores de risco e de proteção para o suicídio em pacientes com esquizofrenia

Fatores de risco	Fatores de proteção
Curso e gravidade do primeiro surto psicótico	Diagnóstico precoce da doença
Tentativas anteriores de suicídio	Ausência de tentativa anterior de suicídio
Presença de comportamento depressivo associado	Identificação e tratamento de sinais e sintomas de depressão
Hospitalização/institucionalização	Desinstitucionalização/convívio social e familiar
Resistência ao tratamento medicamentoso e/ou psicoterápico	Garantia de adesão e continuidade do tratamento
Maior nível de escolaridade	Psicoeducação/psicoterapia/esclarecimentos
Uso de álcool e/ou outras substâncias	Uso de medicamento adequado
Ateísmo/ausência de prática religiosa	Crença religiosa
Extremos de idade: jovens e idosos	Atenção cuidadosa e escuta qualificada para os pacientes em extremos de idade
Sexo masculino	Ações específicas de discussão e esclarecimento de questões relacionadas ao sexo masculino
Abuso físico e sexual	Investigação de história de violência pessoal
História familiar de suicídio e/ou de transtorno mental	Investigação da história familiar, para o planejamento eficaz da estratégia de tratamento e cuidado

A comunicação/informação em saúde: esta é uma aliada importante na prevenção do suicídio. Pacientes com esquizofrenia e depressão, seus familiares, cuidadores e até profissionais da saúde despreparados tendem a ter um olhar discriminador e equivocado sobre os transtornos mentais e os comportamentos suicidas. É comum o paciente ser identificado como “louco” e preguiçoso, além de não se levarem em consideração os sinais de risco para o suicídio (p. ex., a apatia, o isolamento, a agressividade, a verbalização de desejo suicida) e de encará-los como simples necessidade de chamar a atenção. Assim, faz-se urgente o planejamento de ações de comunicação/informação, com o intuito de esclarecer a comunidade em geral sobre a gravidade e a complexidade da temática do suicídio, especialmente entre os indivíduos com transtorno psiquiátrico, na tentativa de minimizar os riscos.⁹

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O comportamento suicida na esquizofrenia é comum e deve ser foco no acompanhamento multidisciplinar do paciente. O tratamento adequado, eficaz e contínuo previne o suicídio e contribui para melhor qualidade de vida. O cuidado a esses pacientes é influenciado por estigmas que reforçam a sua exclusão no serviço de saúde. Assim, os profissionais da saúde precisam estar preparados para lidar com esses sujeitos, evitando cuidados deficientes, descaso e preconceito para com a família e o paciente.

REFERÊNCIAS

1. Lieberman JA, Stroup TS, Perkins DO. Textbook of Schizophrenia. Washington: American Psychiatric Publishing; 2006.
2. Carlborg A, Winnerbäck K, Jönsson EG, Jokinen J, Nordström P. Suicide in schizophrenia. *Expert Rev. Neurother.* 2010;10(7):1153-64.
3. Lima ICS, Silva MEDC, Valle ARMC, Moura MEB, Brito JNPO, Rocha ESB. Relação do cuidador e da sociedade com a pessoa com esquizofrenia. *Rev Pesqui Cuid Fundam.* 2011;3(5):84-91.
4. Gomez-Duran EL, Martin-Fumado C, Hurtado-Ruiz G. Clinical and epidemiological aspects of suicide in patients with schizophrenia. *Actas Esp Psiquiatr.* 2012;40(6):333-45.
5. Mogadouro MA, Cordeiro Q, Zung S, Vallada H. Mortalidade e esquizofrenia. *Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa São Paulo.* 2009;54(3):119-26.
6. Teferra S, Shibire T, Fekadu A, Medhin G, Wakwoya A, Alem A, et al. Five-year mortality in a cohort of people with schizophrenia in Ethiopia. *BMC Psychiatry.* 2011;11:165.
7. Bertolote JM, Mello-Santos C, Botega NJ. Detecção do risco de suicídio nos serviços de emergência psiquiátrica. *Rev Bras Psiquiatr.* 2010;32(2):87-95.
8. Ribeiro LSL, Santos AVSC. Suicídio: um desafio a saúde Pública. *Omnia Saúde.* 2009;6(2):29-40.
9. Oliveira VM. Competência em saúde mental (Mental Health Literacy): do conceito às estratégias na questão do suicídio no Brasil [Dissertação]. Rio de Janeiro: Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz; 2011.
10. Melle I, Barrett EA. Insight and suicidal behavior in first-episode schizophrenia. *Expert Rev Neurother.* 2012;12(3):353-9.
11. Hor K, Taylor M. Suicide and schizophrenia: a systematic review of rates and risk factors. *J Psychopharmacol.* 2010;24(4):81-90.
12. Pompili M, Amador XF, Girardi P, Harkavy-Friedman J, Harrow M, Kaplan K, et al. Suicide risk in schizophrenia: learning from the past to change the future. *Ann Gen Psychiatry.* 2007;16(6):10.
13. Lee HC, Lin HC. Are psychiatrist characteristics associated with postdischarge suicide of schizophrenia patients? *Schizophr Bull.* 2009;35(4):760-65.
14. Flanagan P, Compton MT. A comparison of correlates of suicidal ideation prior to initial hospitalization for first-episode psychosis with prior research on correlates of suicide attempts prior to initial treatment-seeking. *Early Interv Psychiatry.* 2012;6(2):138-44.
15. Zhang H, Wei X, Tao H, Mwansisya TE, Pu W, He Z, et al. Opposite effective connectivity in the posterior cingulate and medial prefrontal cortex between first-episode schizophrenic patients with suicide risk and healthy controls. *PLoS One.* 2013;21;8(5):e63477.
16. Courtet P, Gottesman II, Jollant F, Gould TD. The neuroscience of suicidal behaviors: what can we expect from endophenotype strategies? *Transl Psychiatry.* 2011;1(5):e7.

17. Clayden RC, Zaruk A, Meyre D, Thabane L, Samaan Z. The association of attempted suicide with genetic variants in the SLC6A4 and TPH genes depends on the definition of suicidal behavior: a systematic review and meta-analysis. *Transl Psychiatry*. 2012;2(2):e166.
18. De Luca V, Tharmalingam S, Zai C, Potapova N, Strauss J, Vincent J, et al. Association of HPA axis genes with suicidal behaviour in schizophrenia. *J Psychopharmacol*. 2010;24(5):677-82.
19. Kasckow J, Liu N, Haas G, Phillips MR. Case-control study of the relationship of depressive symptoms to suicide in a community-based sample of individuals with schizophrenia in China. *Schizophr Res*. 2010;122(1-3):226-31.
20. Devylder JE, Oh AJ, Ben-David S, Azimovb N, Harkavy- Friedman J, Corcoran CM. Obsessive compulsive symptoms in individuals at clinical risk for psychosis: association with depressive symptoms and suicidal ideation. *Schizophr Res*. 2012;140(1-3):110-3.
21. Gibbons RD, Hur K, Brown CH, Mann JJ. Gabapentin and suicide attempts. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2010;19(12):1241-7.
22. Jimenez-Treviño L, Blascofontecilla H, Braquehais MD, Ceverino-Dominguez A, Baca-Garcia E. Endophenotypes and suicide behavior. *Actas Esp Psiquiatr*. 2011;39(1):61-9.
23. Brasil. Ministério da Saúde. Prevenção do suicídio: manual dirigido a profissionais das equipes de saúde mental [Internet]. Brasília; 2006. [capturado em 04 jul. 2014]. Disponível em: bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_editoracao.pdf.
24. Kasckow J, Felmet K, Zisook S. Managing suicide risk in patients with schizophrenia. *CNS Drugs*. 2011;25(2):129-43.
25. Rocha FF, Alvarenga NB, Lage NV, Trivelato AL, Barros AC, Corrêa H. Antipsicóticos atípicos e comportamento suicida em pacientes esquizofrênicos ou esquizoafetivos. *Rev Psiq Clín*. 2010;37(5):228-32.
26. Tiihonen J, Wahlbeck K, Lonnqvist J, Klaukka T, Loannidis JP, Volavka J, et al. Effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of patients in community care after first hospitalisation due to schizophrenia and schizoaffective disorder. *BMJ*. 2006;333:224-7.
27. Hennen J, Baldessarini RJ. Suicidal risk during treatment with clozapine: a meta-analysis. *Schizophr Res*. 2005;73(2-3):139-45.
28. Wolters HA, Knegtering H, van den Bosch RJ, Wiersma D. Effects and side effects of antipsychotic treatment in schizophrenia: Pros and cons of available self-rating scales. *Schizophr Res*. 2009;112(1-3):114-8.
29. Wehmeier PM, Kluge M, Schneider E, Schacht A, Wagner T, Schreiber W. Quality of life and subjective well-being during treatment with antipsychotics in out-patients with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007;31(3):703-12.
30. Abreu KP, Lima MADS, Kohlraush E, Soares JF. Comportamentos suicidas: Fatores de risco e intervenções preventivas. *Rev Eletr Enf*. 2010;12(1):195-200.
31. Helder, SMSM. Qualidade de vida dos doentes com Esquizofrenia da Região da Cova da Beira [Dissertação]. Covilhã: Universidade da Beira Interior; 2010.
32. Andreasen NC, Black DW. Introdução a Psiquiatria. 4. ed. Porto Alegre: Artmed; 2009.

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

Esquizofrenia na infância e na adolescência

Francisco B. Assumpção Jr.
Fábio Barbirato

INTRODUÇÃO

A esquizofrenia na infância e na adolescência foi descrita pela primeira vez no início do século XIX, sendo observada em um pequeno número de crianças.¹ Embora a maioria dos casos tenha seu início no fim da adolescência, a doença vem sendo identificada em crianças desde o início do século XX.²

Seu estudo, entretanto, foi esquecido por um longo período, em parte pelas próprias dificuldades nosológicas, em parte pela raridade da doença, o que acarreta controvérsias e dificuldades diagnósticas. A segunda edição do *Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais* (DSM-II), na categoria “Esquizofrenia Infantil”, incluía os transtornos psicóticos infantis, entre eles o autismo, considerado por Kanner uma manifestação psicótica precoce.³ No entanto, hoje, diferencia-se esquizofrenia com início na infância do que chamamos de transtorno do espectro autista.⁴ O DSM-IV, da mesma maneira que a *Classificação internacional de doenças e problemas relacionados à saúde* (CID-10), não considera uma categoria específica denominada “esquizofrenia infantil”. Quando esse quadro clínico ocorre na infância, o paciente é simplesmente diagnosticado de acordo com

os critérios vigentes nessas classificações. Exclui-se, assim, o conceito de esquizofrenia infantil.

A primeira descrição de um quadro psicótico em crianças foi feita em 1683 por Willis, referindo mudança em jovens que, “[...] antes de espírito vivo e alerta na infância, caem, na adolescência, na obtusão e na estupidez”.⁵ Kraepelin propõe o conceito de demência precoce, descrevendo que 3,5% dos pacientes já apresentavam sintomas iniciados na infância, embora não tenha descrito quadro clínico específico para esse período do desenvolvimento.¹

Inspirado no conceito kraepeliniano, Sancta de Sanctis, em 1905, descreveu um quadro clínico caracterizado por maneirismos, negativismo, sintomas catatônicos e acessos de raiva imotivada ocorrendo a partir dos 3 anos de idade, dando-lhe o nome de “demência precocíssima”.⁶ Em 1908, Heller, a partir do estudo de seis crianças com quadros clínicos similares, descreveu uma patologia que evoluía rapidamente para uma regressão profunda similar a um quadro demencial,⁷ que denominou “demência infantil”, hoje chamada *demência infantil de Heller*. Esses quadros, com início entre o terceiro e o quarto ano de vida, eram de instalação lenta, com alterações de lingua-

gem, ecolalia e perda da capacidade articulatória, bem como evolução para um quadro demencial.⁷

Para Bleuler,⁸ a esquizofrenia não ocorria obrigatoriamente na puberdade, referindo que 5% dos casos se iniciavam na infância.

Potter⁹ referiu um quadro em que, pela dificuldade em formular conceitos abstratos, as crianças não apresentam delírios, ou, quando o fazem, eles são simples e ingênuos. Assim, os sintomas básicos do quadro devem ser procurados na conduta e no déficit nas conexões afetivas.¹⁰

Bender¹¹ conceituou a esquizofrenia infantil como

[...] uma entidade clínica que aparece em crianças antes dos 11 anos de idade e que provoca uma patologia em todas as áreas de integração do sistema nervoso central nas áreas vegetativa, motora, perceptiva, intelectual, emocional e social.

Quando Kanner descreveu o autismo infantil precoce, o fez tomando-o como uma perturbação primária no sentido da “organização de um modo pessoal associado à elaboração de rituais obsessivos, por onde a criança tende a manter ou a estabelecer com seus objetos relações mais seguras e imutáveis”, considerando-o relacionado com a esquizofrenia infantil.¹²

Posteriormente, o diagnóstico de esquizofrenia em crianças, reunindo as próprias questões de desenvolvimento, foi estabelecido a partir dos 8 anos de idade, considerando-se que esses quadros raramente apresentavam sintomas como alucinações, delírios e reações paranoides, tão frequentes nos quadros descritos em adultos.¹³ Ao se tentar estabelecer diferenças entre a esquizofrenia de adulto e a de crianças, observou-se que nestas havia predomínio de sintomas negativos.¹⁴

CONCEITO E QUADRO CLÍNICO

O conceito de esquizofrenia, por definição, refere que sua sintomatologia é semelhante à da esquizofrenia no adulto, constituindo-se, portanto, de sintomas psicóticos, déficit na função adaptativa e duração de no mínimo seis meses.¹⁵ Como sintomas psicóticos consideram-se alucinações, perda de associação ou incoerência, catatonia e afeto inapropriado, os quais devem estar presentes por, ao menos, uma semana. O déficit na função adaptativa manifesta-se por meio do fracasso em alcançar os níveis esperados de desenvolvimento social.

Os quadros alucinatórios, tão importantes nas manifestações do adulto, são mais raros na infância. As alucinações auditivas se apresentam em, aproximadamente, 80% dos casos descritos,¹⁶ embora com mais frequência em quadros de início mais tardio, estando ausentes naqueles cujo início se dá antes dos 3 anos de idade.¹⁷ As alucinações visuais ocorrem, geralmente, em crianças que apresentam alucinações auditivas¹⁸ e são menos frequentes com as alucinações táteis, sendo descritas em uma pequena porcentagem dessas crianças,¹⁹⁻²¹ assim como as gustativas e olfativas.²²

Alterações de conteúdo de pensamento devem ser consideradas cuidadosamente, uma vez que, em razão do desenvolvimento cognitivo infantil, alguns desses fenômenos podem ser encontrados em crianças normais.²³ São, então, observadas fantasias bizarras, ideias paranoides e persecutórias, incluindo ideias de referência, identificação com animais, delírios somáticos e incapacidade para diferenciar sonhos da realidade. Relatam-se, ainda, transtornos do pensamento (inserção do pensamento, retirada do pensamento, transmissão do pensamento e delírio persecutório), embora deva-se considerar que o conteúdo e a complexidade dos delírios variam de acordo com a idade da criança.²⁴

O pensamento da criança com esquizofrenia pode ser caracterizado pela pobreza de conteúdo, sendo vago, repetitivo e estereotipado.²² A linguagem encontra-se prejudicada, tendo que se considerar que a maturação do sistema nervoso, a integração social e a motivação afetiva são fundamentais para seu desenvolvimento e aquisição, o que se encontra profundamente alterado na criança com esse diagnóstico.²⁵ Assim, o discurso “[...] através da incoerência e diminuição da linguagem, às vezes se estendendo ao mutismo”.⁹ Confabulação, neologismos, verbigeração e ecolalia também se apresentam de maneira frequente.²⁶

Alterações na motilidade costumam estar presentes,²⁷ considerando-se a catatonia importante e frequente na esquizofrenia da criança.²⁸

É descrito contato superficial, dependente e agressivo,²⁹ podendo-se observar impulsividade e agitação,³⁰ bem como isolamento e inatividade. Relatam-se masturbação e formas primitivas de conduta (encoprese, enurese, coprofilia e coprofagia). Essa “deterioração emocional” ocupa o primeiro plano do quadro clínico, observando-se “defeitos” nos casos leves.⁸ As emoções podem estar exacerbadas, com sensibilidade emocional exagerada (risos e choros imotivados). Já as reações de afeto podem estar embotadas,¹⁰ verificando-se incongruência afetiva e embotamento.³¹

As crianças com esse diagnóstico vão, então, perdendo o interesse nos amigos, isolando-se e permanecendo em seu quarto, recusando-se a sair e interrompendo suas atividades. Esse isolamento afetivo leva a indiferença e frieza no contato social.³²

Segundo o DSM-5,³³ a esquizofrenia é definida por anormalidades em um ou mais destes cinco domínios: delírios, alucinações, pensamento (discurso) desorganizado, comportamento motor grosseiramente desorganizado ou anormal (incluindo catatonia) e sintomas negativos (ver Quadro 19.1).

PREVALÊNCIA E EPIDEMIOLOGIA

Sua prevalência, com início na infância, é considerada como 2% da prevalência da esquizofrenia no adulto,²² podendo ser inferior a 1 por 1.000 habitantes.³⁴

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial da esquizofrenia na infância envolve alguns quadros importantes. Assim, o transtorno bipolar deve ser considerado, uma vez que muitos desses quadros são diagnosticados, inicialmente, como esquizofrenia.³⁵ Desse modo, as alterações de humor, contrapostas ao embotamento afetivo e ao humor paradoxal, são fundamentais nessa diferenciação.

O transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) é um diagnóstico diferencial importante, visto que foi considerado, há muito tempo, uma porta de entrada para a esquizofrenia. Tem sido observada relação entre as duas entidades nosológicas desde o início do século, com relatos de que cerca de 1 a 16% dos pacientes com TOC desenvolvem esquizofrenia³⁶ e de que 7,8 a 25% daqueles com esquizofrenia apresentam TOC.³⁷ Assim, a observação de embotamento afetivo e de fenômenos como desrealização, despersonalização e sentimentos de estranheza é fundamental.

O diagnóstico diferencial com os transtornos do espectro autista é importante, embora na esquizofrenia seja observada uma ruptura na linha de desenvolvimento, ao passo que, nos quadros autísticos, o desenvolvimento já está alterado desde o início.

Síndromes mentais orgânicas com aparecimento na infância, após uma série de doenças agudas, também devem ser consideradas, apesar de apresentarem, com grande frequência, alterações de nível de consciência e rápida progressão da sintomatologia, fatos não característicos da esquizofrenia.

QUADRO 19.1 Critérios diagnósticos da esquizofrenia

- A. Dois (ou mais) dos itens a seguir, cada um presente por uma quantidade significativa de tempo durante um período de um mês (ou menos, se tratados com sucesso). Pelo menos um deles deve ser (1), (2) ou (3):
1. Delírios.
 2. Alucinações.
 3. Discurso desorganizado.
 4. Comportamento grosseiramente desorganizado ou catatônico.
 5. Sintomas negativos (i.e., expressão emocional diminuída ou avolia).
- B. Por período significativo de tempo desde o aparecimento da perturbação, o nível de funcionamento em uma ou mais áreas importantes do funcionamento, como trabalho, relações interpessoais ou autocuidado, está acentuadamente abaixo do nível alcançado antes do início (ou, quando o início se dá na infância ou na adolescência, incapacidade de atingir o nível esperado de funcionamento interpessoal, acadêmico ou profissional).
- C. Sinais contínuos de perturbação persistem durante, pelo menos, seis meses. Esse período de seis meses deve incluir no mínimo um mês de sintomas (ou menos, se tratados com sucesso) que precisam satisfazer ao Critério A (i.e., sintomas da fase ativa) e pode incluir períodos de sintomas prodrômicos ou residuais. Durante esses períodos prodrômicos ou residuais, os sinais da perturbação podem ser manifestados apenas por sintomas negativos ou por dois ou mais sintomas listados no Critério A presentes em uma forma atenuada (p. ex., crenças esquisitas, experiências perceptivas incomuns).
- D. Transtorno esquizoafetivo e transtorno depressivo ou transtorno bipolar com características psicóticas são descartados porque 1) não ocorreram episódios depressivos maiores ou maníacos concomitantemente com os sintomas da fase ativa, ou 2) se episódios de humor ocorreram durante os sintomas da fase ativa, sua duração total foi breve em relação aos períodos ativo e residual da doença.
- E. A perturbação não pode ser atribuída aos efeitos fisiológicos de uma substância (p. ex., droga de abuso, medicamento) ou a outra condição médica.
- F. Se há história de transtorno do espectro autista ou de um transtorno da comunicação iniciado na infância, o diagnóstico adicional de esquizofrenia é realizado somente se delírios ou alucinações proeminentes, além dos demais sintomas exigidos de esquizofrenia, estão também presentes por pelo menos um mês (ou menos, se tratados com sucesso).

Especificar se:

Os especificadores de curso a seguir devem somente ser usados após um ano de duração do transtorno e se não estiverem em contradição com os critérios de curso diagnóstico.

Primeiro episódio, atualmente em episódio agudo: A primeira manifestação do transtorno atende aos sintomas diagnósticos definidos e ao critério de tempo. Um *episódio agudo* é um período de tempo em que são satisfeitos os critérios de sintomas.

Primeiro episódio, atualmente em remissão parcial: *Remissão parcial* é um período de tempo durante o qual é mantida uma melhora após um episódio anterior e em que os critérios definidores do transtorno são atendidos apenas em parte.

Primeiro episódio, atualmente em remissão completa: *Remissão completa* é um período de tempo após um episódio anterior durante o qual não estão presentes sintomas específicos do transtorno.

Episódios múltiplos, atualmente em episódio agudo: Múltiplos episódios podem ser determinados após um mínimo de dois episódios (i.e., após um primeiro episódio, uma remissão e pelo menos uma recaída).

Episódios múltiplos, atualmente em remissão parcial

Episódios múltiplos, atualmente em remissão completa

Contínuo: Os sintomas que atendem aos critérios de sintomas diagnósticos do transtorno permanecem durante a maior parte do curso da doença, com períodos de sintomas em nível subclínico muito breves em relação ao curso geral.

Não especificado

(continua)

QUADRO 19.1 Critérios diagnósticos da esquizofrenia (continuação)

Especificar se:

Com catatonia

Nota para codificação: Usar o código adicional 293.89 (F06.1) de catatonia associada a esquizofrenia para indicar a presença de catatonia comórbida.

Especificar a gravidade atual:

A gravidade é classificada por uma avaliação quantitativa dos sintomas primários de psicose, o que inclui delírios, alucinações, desorganização do discurso, comportamento psicomotor anormal e sintomas negativos. Cada um desses sintomas pode ser classificado quanto à gravidade atual (mais grave nos últimos sete dias) em uma escala com 5 pontos, variando de 0 (não presente) a 4 (presente e grave).

Nota: O diagnóstico de esquizofrenia pode ser feito sem a utilização desse especificador de gravidade.

Os transtornos dissociativos podem envolver dificuldades diagnósticas, porém sua fenomenologia (com ansiedade, presença de afetividade e, principalmente, sua compreensibilidade) e evolução apontam o diagnóstico diferencial.

COMORBIDADE

Existem pouquíssimos estudos sobre comorbidades em esquizofrenia de início precoce,¹⁰ mas o estudo de Rosen e colaboradores demonstrou que, assim como os seus homólogos da esquizofrenia, os pacientes com início precoce experimentam uma grande variedade de síndromes psiquiátricas comórbidas, sendo que as mais comuns são transtorno depressivo maior e dependência de *Cannabis*.

Os resultados sugerem que a dependência de *Cannabis* possa ser mais comum entre os pacientes do grupo-controle contra os que buscam ajuda, como uma forma de automedicação. Tais resultados lançam as bases para uma análise mais aprofundada do papel que as comorbidades podem desempenhar no desenvolvimento, no curso e na gravidade da esquizofrenia, seja de início precoce ou não.¹⁹

TRATAMENTO

Não psicofarmacológico

Os tratamentos psicossociais para esquizofrenia na infância, assim como no caso de adultos, não devem ser utilizados em fases agudas (de surtos), e sim em situações controladas, com o intuito de inserção familiar e social dos acometidos pelo transtorno.

Em razão do maior risco de suicídio nesses jovens, abordagens terapêuticas e de psicoeducação para familiares têm o objetivo de reduzir danos. Esse tratamento segue os modelos utilizados em pacientes com transtorno bipolar e/ou depressão.

Nesses casos, o terapeuta deve ter uma posição mais ativa, com intuito, principalmente, de acompanhar e observar o funcionamento do cotidiano de seu paciente, auxiliando-o no desenvolvimento de metas e projetos pessoais, da metacognição e de sua autonomia pessoal.

Psicofarmacológico

Os antipsicóticos (APs) típicos e atípicos são os tratamentos de escolha e os únicos eficazes para a esquizofrenia de início precoce, com diferenças muito sutis em

sua eficácia. Portanto, quando se escolhe um AP, deve ser considerado seu perfil de efeitos colaterais. Há um crescente corpo de evidências neurobiológicas e genéticas para pacientes com a doença de início precoce, mas esses resultados ainda não se traduziram na clínica.¹⁰

Medicamentos APs constituem um tratamento farmacológico bem estabelecido em adultos com graves problemas de saúde mental. No entanto, muitas doenças psiquiátricas de adultos têm suas origens e início na infância ou na adolescência. O entendimento de que as condições neuropsiquiátricas da infância são, em parte, biologicamente determinadas levou a um aumento no número de ensaios clínicos que apoiam as evidências sobre a eficácia de agentes APs como tratamento de primeira linha para a infância. Nos últimos anos, o uso de APs em crianças e adolescentes com transtornos do neurodesenvolvimento, alterações comportamentais e transtornos psiquiátricos aumentou significativamente, enquanto a idade de prescrição diminuiu.

A eficácia do uso de APs em crianças e adolescentes com psicose tem sido demonstrada em um número crescente de estudos randomizados controlados. O uso crônico de APs de segunda e de terceira geração tem o potencial de provocar efeitos colaterais significativos, especialmente a síndrome metabólica.³⁸

Além dos APs, a ocitocina e N-acetilcisteína são as únicas novas opções de tratamento farmacológico que estão sendo avaliadas para esquizofrenia de início precoce. Portanto, há uma grande mudança para os próximos anos no paradigma de desenvolvimento do tratamento.³⁸

Antipsicóticos

RISPERIDONA

A risperidona é aprovada pela Food and Drug Administration (FDA) para trata-

mento da esquizofrenia em adolescentes (a partir dos 13 anos de idade), de mania ou de episódios mistos do transtorno bipolar (TB) tipo I (a partir dos 10 anos) e da irritabilidade associada a quadros de autismo (a partir dos 5 anos).

É o medicamento mais indicado para quadros inespecíficos e para o tratamento de sintomas que surgem em todos os transtornos psiquiátricos na infância e na adolescência, como agressividade, irritação, impulsividade, hiperatividade e agitação.³⁹

OLANZAPINA

A olanzapina é aprovada pela FDA para o tratamento da esquizofrenia e do TB tipo I em adolescentes a partir dos 13 anos de idade. O tratamento com esse fármaco deve ser iniciado com 2,5 mg/dia à noite. O aumento deve ser gradual, sendo a dose habitual de 10 mg/dia.

Intolerância à glicose, cefaleia, sedação e ganho de peso são possíveis efeitos colaterais. Os responsáveis pela criança/adolescente devem ser informados e orientados quanto à necessidade de controle da alimentação. Se preciso, o paciente deverá ser encaminhado para atendimento com nutricionista.¹⁰

QUETIAPINA

A quetiapina é aprovada pela FDA para o tratamento da esquizofrenia na adolescência (a partir dos 13 anos de idade) e para o tratamento do TB tipo I em crianças e adolescentes a partir dos 10 anos de idade.¹⁰

ARIPIPRAZOL

O aripiprazol é considerado um antipsicótico de terceira geração, tendo como prin-

cipal mecanismo de ação o antagonismo parcial dos receptores dopaminérgicos e serotoninérgicos.¹⁹ Está aprovado para uso na esquizofrenia na adolescência (a partir dos 13 anos), em episódios maníacos e mistos do TB tipo I (a partir dos 10 anos) e na irritabilidade do espectro autista (a partir dos 6 anos).

Por ter meia-vida longa, o aripiprazol geralmente é prescrito em dose única. A dose inicial deve ser de 5 mg à noite e não deve exceder 30 mg/dia. Os efeitos colaterais mais comuns são sedação, agitação psicomotora, náusea e vômitos.¹⁰

ZIPRASIDONA E CLOZAPINA

Esses medicamentos ainda não foram aprovados para uso em crianças e adolescentes, embora alguns poucos estudos demonstrem sua eficácia.³⁸

REFERÊNCIAS

- Kraepelin E. *Dementia praecox*. Edinburg: E.& S. Livingstone; 1919.
- Asarnow JR. Annotation: childhood-onset schizophrenia. *J Child Psychol Psychiatry*. 1994; 35(8):1345-71.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-II*. 2nd ed. Washington: APA; 1968.
- Kolvin I. *Studies in the childhood psychosis*. Part 1. Diagnostic criteria and classification. *Brit J Psychiat*. 1971;118(545):381-4.
- Sedler MJ. Concepts of schizophrenia: 1600-1860. In: Howells JG. *Concept of schizophrenia: historical perspectives*. Washington: APA; 1991. p. 47-57.
- Moreira MS. *Quadro clínico: esquizofrenia infantil*. Rio de Janeiro: EPME; 1985.
- Heuyer G. *Introduction a la psychiatrie infantile*. Paris: Universitaires de France; 1952.
- Bleuler E. *Demencia precoz: el grupo de las esquizofrenias*. Buenos Aires: Hormé; 1960.
- Potter HW. Schizophrenia in children. *Am J Psychiat*. 1933;12(6):1253-70.
- Goldfarb W. Distinguishing and classifying the individual schizophrenic child. In: Arieti S, editor. *Child and adolescent psychiatry: socio-cultural and community psychiatry*. 2nd ed. New York: Basic Books; 1974. p. 85-106.
- Bender L. Childhood schizophrenia: A clinical study of 100 schizophrenic children. *Am J Orthopsychiat*. 1947;17:40-56.
- Kanner L. Childhood schizophrenia. Round table 1953 discussion. *Am J Orthopsychiat*. 1954; 24:526-8.
- Rutter M. Infantile psychosis. *Brit J Psychiat*. 1968;114(510):648-9.
- Eggers C. Course and prognosis of childhood schizophrenia. *J Autism Child Schizophr*. 1978; 8(1):21-36.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-III*. 3rd ed rev. Washington: APA; 1987.
- Volkmar FR, Cohen DJ. Comorbid association of autism and schizophrenia. *Am J Psychiat*. 1991;148(12):1705-7.
- Ferrari MCL. *Esquizofrenia com início na infância e na adolescência: estudo comparativo com relação à psicopatologia, neuroimagem e evolução* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 1998.
- Caplan R. Communication deficits in childhood schizophrenia spectrum disorders. *Schizophr Bull*. 1994;20(4):671-83.
- Green WH, Campbell M, Hardesty AS, Gega DM, Padron-Gayol M, Shell J, et al. A comparison of schizophrenic and autistic children. *J Am Acad Child Psychiat*. 1984;23(4):399-409.
- Green WH, Padron-Gayol M. Schizophrenic disorder in childhood: Its relationship to DSM - III criteria. In: Shagass C, Josiassen RC, Bridger W, editors. *Biological Psychiatry*. New York: Elsevier; 1985. p.1484-6.
- Russell AT, Bott L, Sammons C. The phenomenology of schizophrenia occurring in childhood. *J Am Acad Child Adolesc Psychiat*. 1989;28(3):399-407.
- Beitchman JH. Childhood schizophrenia: A review and comparison with adult-onset schizophrenia. *Psychiat Clin North Am*. 1985;8(4): 793-814.
- Arboleda C, Holzman P. Thought disorder in children at risk for psychosis. *Arch Gen Psychiat*. 1985;42(10):1004-13.
- Kolvin I, Ounsted C, Humphreym, McNay A. *Studies in the childhood psychoses*. Part 2. The phenomenology of childhood psychosis. *Brit J Psychiat*. 1971;118(545):385-95.
- Bernard P. *Le développement de la personnalité*. Paris: Masson; 1970.
- Bellak L. *Esquizofrenia: Revisión del síndrome*. Barcelona: Herder; 1962.
- Creak ME. Childhood psychosis: A review of 100 cases. *Brit J Psychiat*. 1963;109(458):84-9.
- Remschmidt HH, Schulz E, Martin M, Trott GE. Childhood onset schizophrenia: History of the concept and recent studies. *Schizophr Bull*. 1994;20(4):727-45.
- Ajuriaguerra J. *Manual de psiquiatria infantil*. 2. ed. Barcelona: Toray Masson; 1973.

30. Barker P. Psychotic disorders. In: Barker P. Basic child psychiatry. 4th ed. Oxford: Blackwell Scientific; 1983. p. 94-120.
31. Fish B. Neurobiologic antecedents of schizophrenia in children. *Arch Gen Psychiat*. 1977; 34(11):1297-313.
32. Ajuriaguerra J, Marcelli D. Manual de psicopatologia infantil. 2. ed. Porto Alegre: Artes Médicas; 1991.
33. American Psychiatric Association. Manual de diagnóstico e estatística de transtornos mentais: DSM-5. 5. ed. Porto Alegre: Artmed; 2014.
34. Burd L, Kerbeshian J. A North Dakota prevalence study of schizophrenia presenting in childhood. *J Am Acad Child Adol Psychiat*. 1987; 26(3):347-50.
35. Werry JS, McClellan JM, Andrews LK, Ham M. Clinical features and outcome of child and adolescent schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1994;20(4):619-30.
36. Krüger S, Braunig P, Hoffme J, Shugar G, Borner I, Langkar J. Prevalence of obsessive compulsive disorder in schizophrenia and significance of motor symptoms. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2000;12(1):16-24.
37. Eisen JL, Beer DA, Pato MT, Venditto TA, Rasmussen AS. Obsessive-compulsive disorder in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiat*. 1997;154(2): 271-3.
38. Schneider C, Taylor D, Zalsman G, Frangou S, Kyriakopoulos M. Antipsychotics use in children and adolescents: An on-going challenge in clinical practice. *J Psychopharmacol*. 2014;28(7): 615-23.
39. Goodman R, Scott S. *Psiquiatria infantil*. São Paulo: Roca; 2004.

LEITURA SUGERIDA

American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV. 4th ed. Washington: APA; 1994.

INTRODUÇÃO

A noção de que os transtornos mentais podem ocorrer em períodos específicos de vida, tais como em pacientes idosos, surgiu apenas na segunda metade do século XX. Desde então, um grande debate tem ocorrido em relação à nosologia e à classificação dos transtornos mentais em idosos, particularmente os transtornos psicóticos.

Indivíduos idosos que se apresentam com um quadro de esquizofrenia podem

pertencer a dois grupos distintos: um grupo de indivíduos com manifestação de esquizofrenia na adolescência ou no início da vida adulta que estão envelhecidos e um de pacientes com quadro psicótico de início tardio (Fig. 20.1).

Pacientes com esquizofrenia desde jovens mantêm o diagnóstico original mesmo em idade avançada, a menos que ocorram mudanças significativas no quadro clínico que justifiquem um diagnóstico acessório, como, por exemplo, demên-

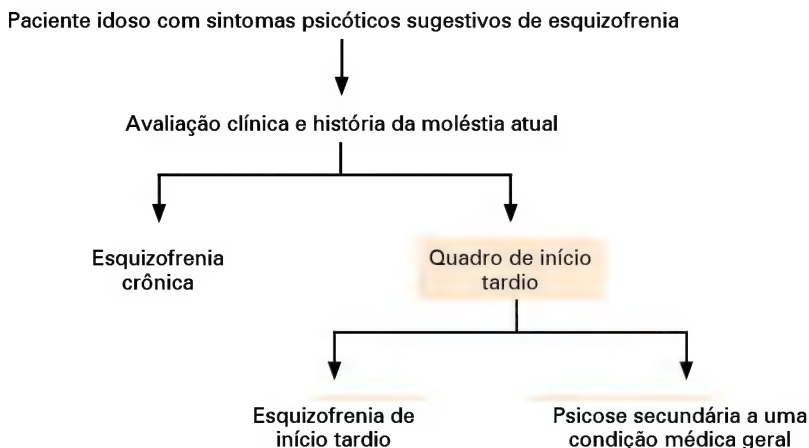


Figura 20.1

Subdivisão de idosos com quadros de esquizofrenia.

cia. Já o grupo de indivíduos com psicose de início tardio apresenta, na maioria dos casos, um quadro secundário a uma condição médica geral. Um subgrupo de pacientes com psicose iniciada após os 40 anos de idade é classificado como apresentando “esquizofrenia de início tardio”.

Neste capítulo, abordaremos a apresentação clínica, a avaliação, os diagnósticos diferenciais, o manejo e o prognóstico de pacientes idosos com quadros de esquizofrenia tanto crônica como de início tardio.

ESQUIZOFRENIA CRÔNICA

Características clínicas da esquizofrenia crônica em idosos

Existem poucos estudos avaliando especificamente a fenomenologia em pacientes idosos com esquizofrenia crônica. De maneira geral, os sintomas negativos tendem a ficar mais proeminentes, e os sintomas positivos, atenuados, com o maior tempo de doença. Especula-se que a redução dos sintomas positivos seja decorrente da menor produção verbal relacionada a déficits cognitivos progressivos em pacientes idosos com esquizofrenia, determinando diminuição da capacidade de relatar alucinações e delírios, bem como de produzir alterações de linguagem, como neologismos.¹

Comorbidades psiquiátricas

A principal comorbidade psiquiátrica estudada na população geriátrica com esquizofrenia crônica é a depressão. Vários estudos examinaram a prevalência desse transtorno em idosos com esquizofrenia, e não há evidências de taxas mais elevadas em pacientes se comparados a controles pareados por sexo e idade. As ta-

xas de sintomas depressivos variaram entre 4 e 25%, com média de 15%.² Essa disparidade pode ser atribuída a diferenças na composição das amostras e no modo como a depressão foi definida e mensurada. Há associação entre sintomas depressivos e sintomas positivos em pacientes idosos com esquizofrenia, o que seria parcialmente explicado pela percepção subjetiva de dificuldade para controlar a doença. A depressão em pacientes geriátricos com esquizofrenia relaciona-se a pior qualidade de vida, baixa renda, menor número de interações sociais, pobreza de funcionamento social e suicídio.

Pacientes com o transtorno apresentam taxa de mortalidade mais elevada que a da população em geral entre 50 e 70 anos, independentemente da taxa de suicídio. Há declínio na mortalidade por suicídio nos pacientes com esquizofrenia após os 70 anos de idade, mantendo-se mais elevada que na população em geral. Erlangsen e colaboradores³ sugerem que a redução nessa taxa de suicídio possa ser devida ao fato de:

- a) os idosos com esquizofrenia poderem representar um grupo “seleto”, que sobreviveu à alta taxa de mortalidade devido a causas tanto naturais como a tentativas de suicídio prévias;
- b) maior adaptação à própria doença;
- c) redução na frequência de depressão.

Comorbidades clínicas e mortalidade

As comorbidades clínicas mais comuns em pacientes com esquizofrenia são: hipertensão arterial sistêmica (~45%), dislipidemia (~30%), diabetes melito (~25%) e obesidade (~15%).⁴ A elevada frequência de comorbidades clínicas potencialmente tratáveis em pacientes com esquizofrenia associa-se a declínio cognitivo e a redução da expectativa de vida.

Pacientes com esquizofrenia morrem, em média, 11 anos mais cedo do que a população em geral. É interessante notar que, ao contrário do observado na população em geral, os pacientes com esquizofrenia de hoje apresentam mortalidade mais precoce quando comparados àqueles do fim do século XX.⁵ Enquanto a melhora da saúde da população em geral e o resultante aumento da expectativa de vida são bem conhecidos, permanece indefinido por que os pacientes com esquizofrenia não estão se beneficiando desses avanços. Os pacientes com diagnóstico de esquizofrenia crônica geralmente têm um estilo de vida pouco saudável, com elevadas taxas de obesidade, tabagismo, doenças cardiovasculares e diabetes melito, sendo necessária grande atenção para a busca ativa (p. ex., com exames laboratoriais de rastreio) e para o tratamento efetivo desses fatores de risco.

Declínio cognitivo e demência

Desde a descrição original por Emil Kraepelin, a deterioração cognitiva é reconhecida no contexto da esquizofrenia. A esquizofrenia foi denominada, inclusive, de “demência precoce” para referir-se a um processo mórbido endógeno, de início na juventude, cujo declínio cognitivo seria um desfecho invariável.

Os principais domínios cognitivos alterados na esquizofrenia são memória episódica para informação verbal e não verbal, memória de trabalho, atenção, função executiva, velocidade de processamento e habilidade para a resolução de problemas.⁶ Discute-se se o declínio cognitivo da esquizofrenia seria secundário a alterações neurodesenvolvimentais ou se estaria associado ao curso neurodegenerativo da doença.

Os estudos têm consistentemente demonstrado que jovens com alto ris-

co de desenvolverem esquizofrenia apresentam coeficiente de inteligência (QI) mais baixo, assim como alterações na velocidade de processamento e da memória de trabalho visual em relação a controles. O funcionamento da atenção, inicialmente preservado, deteriora-se após o início dos sintomas psicóticos.⁷ Apesar de o prejuízo cognitivo global já ser evidente nos pacientes com idade entre 20 e 65 anos, não há nítida deterioração do desempenho na maioria das medidas cognitivas ao longo do tempo. Sugere-se, portanto, relativa estabilidade da cognição global em pacientes com esquizofrenia até os 65 anos.⁸ Contudo, o declínio cognitivo a partir dessa idade torna-se muito evidente. Friedman e colaboradores⁹ demonstraram que pacientes com esquizofrenia com mais de 61 anos de idade apresentaram declínio, ao longo de seis anos, nos escores do Miniexame do Estado Mental 2 a 3 vezes maior que controles idosos de mesma idade. No mesmo estudo, somente 1% dos pacientes com esquizofrenia com menos de 65 anos de idade apresentaram um ou mais pontos na escala Clínica Dementia Rating Scale (CDR). A CDR é uma escala que avalia o funcionamento de seis domínios cognitivos: memória, orientação, julgamento e resolução de problemas, relações comunitárias, lar e passatempos e cuidados pessoais. No entanto, 37,5% dos pacientes com esquizofrenia com mais de 65 anos apresentaram queda nos escores da CRD, alcançando o percentual de 100% na faixa entre 75 e 80 anos.⁹

Apesar de o declínio cognitivo ser demonstrado nos pacientes, poucos estudos vêm sendo direcionados para o diagnóstico formal de demência associada à esquizofrenia. Isso se deve, pelo menos em parte, à definição de demência, que exige a comprovação de múltiplas alterações cognitivas associadas a comprometimento no funcionamento social ou

ocupacional. Considerando que pacientes com esquizofrenia já apresentam determinado grau de declínio cognitivo e de habilidades adaptativas inerentes ao quadro, com impacto no funcionamento social ou ocupacional, torna-se complexo o diagnóstico de demência na esquizofrenia. Entretanto, estudos recentes têm revelado a ocorrência de diferentes quadros demenciais nesses pacientes, como demência frontotemporal, doença de Alzheimer e demência vascular.¹⁰

Para o diagnóstico de demência em pacientes com esquizofrenia, é importante a avaliação longitudinal ou seriada da cognição e da autonomia do sujeito, combinada com dados clínicos e de exames de neuroimagem estrutural (ressonância magnética). Em casos selecionados, pode ser interessante o estudo do padrão de perfusão cerebral (p. ex., por tomografia computadorizada por emissão de fóton único – SPECT) e de biomarcadores no líquido (peptídeo β -amiloide, proteína tau total e proteína tau fosforilada).

ESQUIZOFRENIA DE INÍCIO TARDIO

Embora a esquizofrenia seja tradicionalmente considerada uma doença de início no jovem, quadros do transtorno podem surgir em períodos mais tardios da vida. Esses quadros eram conhecidos como “parafrenia tardia”, mas hoje se empregam os termos “esquizofrenia de início tardio” (doença iniciada após os 40 anos) e “esquizofrenia de início muito tardio” (doença iniciada após os 60 anos).¹¹

Questiona-se se a esquizofrenia de início tardio (ou muito tardio) integraria o espectro da esquizofrenia ou se seria um transtorno sintomático/secundário a outra condição médica (p. ex., demência). Embora o debate permaneça aberto, pacientes com esquizofrenia de início tardio assemelham-se àqueles com transtor-

no iniciado antes dos 40 anos em relação à psicopatologia e aos déficits cognitivos.¹²

Epidemiologia

Na população idosa em geral, a prevalência de ideação paranoide é estimada em 5%, sendo a maioria dos casos relacionada a transtornos do humor e a quadros demenciais. Menos de 1% da população idosa apresenta esquizofrenia.

A proporção de pacientes com esquizofrenia cuja doença se manifesta depois de 40 anos de idade é estimada em 23,5%.¹¹ Os principais fatores de risco associados ao transtorno de início tardio incluem sexo feminino e traços de personalidade paranoide ou esquizoide.^{11, 13}

Características clínicas

O repertório de sintomas psicóticos nos casos de esquizofrenia de início tardio assemelha-se ao da esquizofrenia de início antes dos 40 anos. No entanto, os pacientes com a doença de início tardio têm maior convicção, maior nível de suspeição, níveis mais elevados de angústia relacionada à vivência delirante, mais sintomas alucinatorios visuais e maior comprometimento da autocrítica. Contudo, exibem menor embotamento afetivo.¹⁴

Neuroimagem

As alterações de neuroimagem (tomografia computadorizada ou ressonância magnética) em pacientes com esquizofrenia de início tardio assemelham-se às alterações em indivíduos com a doença de início mais precoce. As alterações estruturais são inespecíficas, incluindo alargamento dos ventrículos laterais e do terceiro ventrículo, bem como redução do

volume do hipocampo e da amígdala. Há, ainda, um pequeno número de estudos que investigaram sistematicamente a substância branca em pacientes com esquizofrenia, sendo descritas alterações em regiões temporoparietais e occipitais na esquizofrenia de início tardio.¹⁵

Exames laboratoriais

Apesar de não haver consenso na literatura quanto aos exames laboratoriais a serem solicitados no contexto da avaliação de quadros psicóticos de início tardio, é importante que sejam realizados exames complementares no sentido de excluir condições médicas gerais. Exames labo-

ratoriais e de neuroimagem são imprescindíveis na tentativa de identificar alterações clínicas que mimetizam sintomas ou transtornos psiquiátricos. Por exemplo, lúpus eritematoso sistêmico e sífilis podem evoluir com sintomas psicóticos e déficits cognitivos^{16, 17}

Na Tabela 20.1 são enumerados os principais exames a serem solicitados em pacientes com psicose de início tardio, especialmente se acompanhada de alterações cognitivas de início agudo ou recente.¹⁷⁻¹⁹

Declínio cognitivo e demência

Cerca de 90% dos pacientes com esquizofrenia de início tardio apresentam al-

Tabela 20.1

Exames de rastreio em caso de psicose de início tardio

Hemograma completo	
Glicemia de jejum	
Hormônio tireoestimulante (TSH)	
Função renal	Ureia Creatinina
Enzimas hepáticas	Alanina transaminase (ALT) Aspartato transaminase (AST) Gama glutamil transpeptidase ou gama-GT (GGT)
Função hepática	Tempo de protrombina (TP) Tempo de tromboplastina parcial (PTT)
Eletrólitos	Sódio Potássio Magnésio Cálcio
Testes laboratoriais	Urínalise Proteína C reativa Sorologia para sífilis (VDRL) Sorologia para síndrome de imunodeficiência adquirida (aids) (anti-HIV) Dosagem sérica de vitamina B12 e ácido fólico Triagem para substâncias psicotrópicas na urina (se suspeita de uso/abuso de drogas) Punção lombar (se suspeita de meningoencefalite)
Eletrofisiologia	Eletrocardiograma (ECG)
Exames radiológicos	Radiografia de tórax Neuroimagem estrutural (ressonância magnética)

terações cognitivas.²⁰ Esses pacientes exibem comprometimento nos mesmos domínios que aqueles com esquizofrenia de início habitual, entretanto, de forma menos acentuada. Os principais domínios afetados são desempenho cognitivo global, funções executivas, memória, habilidades motoras e capacidade verbal.²¹

Em um estudo transversal, Girard e colaboradores (2011)²⁰ avaliaram 33 pacientes com idade média de 75 anos e diagnóstico de esquizofrenia de início tardio e 27 com idade média de 65 anos e diagnóstico de esquizofrenia de início habitual. Cerca de 40% dos pacientes do grupo de esquizofrenia de início tardio apresentavam comprometimento cognitivo leve (CCL), enquanto somente 5% daqueles com esquizofrenia de início habitual apresentavam CCL. Nesse mesmo estudo, 20% dos pacientes com a doença de início tardio apresentavam demência, sendo a maioria quadros de demência mista.²⁰

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial da psicose de início tardio reúne quadros de demência, incluindo a doença de Alzheimer, a demência com corpúsculos de Lewy, a demência frontotemporal e a demência vascular, bem como outras doenças neurodegenerativas e as causas reversíveis de declínio cognitivo (p. ex., hipotireoidismo, deficiência de vitamina B12).

Diferentemente da esquizofrenia, os sintomas psicóticos dos quadros demenciais incluem delírios simples, não bizarros, em geral de não identificação dos seus cuidadores, associados a alucinações visuais.

A doença de Alzheimer é o principal quadro demencial em idosos, tendo sua prevalência estimada em cerca de 1% para a faixa etária de 60 anos e de aproximadamente 30% para pessoas com 85 anos de idade. Os fenômenos delirantes

costumam se manifestar em estágios mais avançados da doença.

Pacientes com demência com corpúsculos de Lewy e demência na doença de Parkinson podem apresentar alucinações visuais acompanhadas por cognição flutuante (p. ex., estados recorrentes de *delirium*), bem como sintomas motores parkinsonianos (bradicinesia, rigidez, tremor de repouso e/ou instabilidade da postura). Destaca-se que esses pacientes são muito sensíveis aos antipsicóticos, desenvolvendo, com eles, frequentes complicações motoras.

A demência frontotemporal é uma síndrome clínica caracterizada pela alteração progressiva do comportamento, da personalidade e/ou da linguagem, com relativa preservação da memória. Ocorre perda precoce da consciência autopsíquica e social, com descuido na higiene pessoal, hiperoralidade, comportamentos estereotipados e apatia. Constitui provavelmente o principal diagnóstico diferencial da esquizofrenia de início tardio. O exame de neuroimagem de pacientes com demência frontotemporal é característico, revelando atrofia dos córtices frontal, cingular anterior e orbitofrontal.²²

Delirium (ou estado confusional agudo) é uma condição bastante comum, mas muitas vezes não reconhecida como causa da psicose em idosos. Pode ser definido como comprometimento agudo e transitório da atividade cerebral, de causa multifatorial, sendo marcado por alteração da atenção (incapacidade para direcionar, focar e manter a atenção), desorientação temporal e espacial, alteração do ciclo sono-vigília. Em 20 a 30% dos casos, podem ocorrer alucinações, geralmente visuais. O *delirium* é uma síndrome que costuma estar associada a infecções (p. ex., infecção do trato urinário, sepse, entre outras), condições clínicas gerais (p. ex., infarto agudo do miocárdio) e internações em unidades de terapia intensiva.

TRATAMENTO FARMACOTERÁPICO DA ESQUIZOFRENIA CRÔNICA E DA ESQUIZOFRENIA DE INÍCIO TARDIO

A resposta farmacoterápica de pacientes idosos com esquizofrenia é geralmente boa, e os riscos de deixar o paciente não tratado podem ser maiores do que os riscos potenciais de seu tratamento. Algumas precauções no tocante à prescrição de fármacos para idosos devem ser consideradas.

O idoso comumente faz uso de diversos fármacos, podendo estar sujeito a interações medicamentosas múltiplas. As principais modificações farmacocinéticas em pacientes geriátricos estão descritas na Tabela 20.2.

Pacientes idosos podem, ainda, ser mais sensíveis aos efeitos colaterais periféricos (hipotensão, constipação intestinal) do que pacientes mais jovens submetidos à mesma dose do fármaco. Eles também têm maior propensão a efeitos colaterais

no sistema nervoso central (*delirium*, tremor, discinesia tardia). Além disso, deve-se considerar que as consequências dos efeitos colaterais, como quedas devido à hipotensão ortostática, tendem a ser mais graves em pacientes idosos.

A maioria dos estudos envolvendo fármacos tem o foco em grupos etários mais jovens, excluindo pacientes com comorbidades ou polifarmácia. Logo, torna-se difícil a generalização dos resultados dos ensaios clínicos para pacientes idosos. Até o momento, não é possível prever quais pacientes idosos irão necessitar de medicamentos em doses baixas e quais idosos irão necessitar de doses mais altas para obter a resposta terapêutica.

Devem-se considerar as seguintes diretrizes gerais:

- a) utilizar o menor número possível de medicamentos (incluindo fármacos para condições não psiquiátricas);
- b) evitar fármacos de depósito;

Tabela 20.2

Modificações	Causas	Consequência
Diminuição da absorção	1. Redução do pH gástrico 2. Diminuição da área de absorção intestinal 3. Diminuição do fluxo sanguíneo intestinal	Diminuição da biodisponibilidade dos medicamentos
Distribuição	1. Aumento na porcentagem de tecido adiposo 2. Diminuição de massa magra e água corporal 3. Diminuição de proteínas plasmáticas, particularmente de albumina 4. Diminuição do fluxo sanguíneo cerebral (especialmente se aterosclerose)	Aumento de meia-vida dos medicamentos Aumento da fração de medicamento livre Diminuição da distribuição de medicamentos para o sistema nervoso central
Metabolização	1. Diminuição do fluxo sanguíneo hepático 2. Diminuição do processo de glicorunidação hepática	Prolongamento da ação do medicamento após dose única

- c) iniciar o tratamento em doses baixas (1/5 a 1/4 da dose média para adultos), com aumento progressivo (a cada sete dias);
- d) a dose de manutenção é cerca de um terço da dose média do adulto;
- e) alguns pacientes idosos podem precisar e eventualmente tolerar doses de adultos.

Em relação ao uso de antipsicóticos na população idosa com esquizofrenia, há poucos dados disponíveis para orientar o clínico em relação ao medicamento mais adequado.^{23,24}

Os antipsicóticos atípicos oferecem possivelmente melhora dos sintomas positivos e negativos com um perfil de efeitos colaterais mais favorável. Essa classe de medicamentos tem demonstrado eficácia em pacientes idosos com esquizofrenia, com menor risco de desenvolverem efeitos extrapiramidais, incluindo discinesia tardia, em comparação aos antipsicóticos convencionais. Sugere-se que a risperidona seja iniciada na dose de 0,5 a 1 mg/dia; a olanzapina, na dose de 2,5 mg/dia; e a quetiapina, na dose de 25 mg/dia. Cuidados específicos a cada um dos antipsicóticos atípicos devem ser tomados, como os relacionados a ganho de peso e alterações na glicemia e no lipidograma (olanzapina), a agranulocitose e a sintomas anticolinérgicos (clozapina), a hipotensão postural e a quedas (quetiapina).

O uso de antipsicóticos atípicos, especialmente risperidona e olanzapina, em pacientes idosos com história de acidente vascular cerebral, ataque isquêmico transitório, hipertensão arterial sistêmica, diabetes, tabagismo e fibrilação atrial deve ser avaliado cuidadosamente devido ao risco aumentado de mortalidade por causas cardiovasculares.^{13,25} Podem ser consideradas, nesse caso, intervenções para condições médicas específicas, tais como o uso de medicamentos anti-hi-

pertensivos para controlar a pressão arterial e o uso de ácido acetilsalicílico para prevenir novos eventos vasculares cerebrais.²⁶

O tratamento farmacológico do comprometimento cognitivo na esquizofrenia tem sido investigado, mas com resultados pouco animadores.²⁷ Os ensaios clínicos controlados para o tratamento de disfunção cognitiva em pacientes com esquizofrenia têm incluído fármacos com diversos mecanismos de ação,²⁷ entre eles:

- a) agentes glutamatérgicos (atuando em receptores de glicina ou em receptores NMDA);
- b) antagonistas de receptores histaminérgicos H3;
- c) agentes moduladores de GABA e inibidores da receptação de noradrenalina e inibidores de acetilcolinesterase;
- d) agonistas parciais dos receptores nicotínicos;
- e) antipsicóticos atípicos e agonistas parciais de D₂ e antagonismo de receptores 5-HT_{2A}. A maioria desses fármacos não mostrou resultado superior ao placebo.²⁷

Há carência de estudos sobre o tratamento de demência em pacientes com esquizofrenia. Revisões sistemáticas da literatura demonstram que o tratamento em longo prazo com inibidores de acetilcolinesterase em pacientes com esquizofrenia com déficits cognitivos ainda é inconclusivo.²⁸ Em tratamento de curto prazo, oito semanas, os inibidores da acetilcolinesterase mostraram superioridade em relação ao placebo em áreas como memória, funcionamento executivo, atenção e tempo de reação.

DISCINESIA TARDIA

O termo “discinesia tardia” foi cunhado no início dos anos de 1960 para caracte-

rizar movimentos involuntários não rítmicos, estereotipados, que costumam envolver regiões orofaciais (língua, lábios, mandíbula e face, incluindo regiões periorbitais), observados em pacientes em uso de antipsicóticos. Podem, ainda, ocorrer alterações na marcha e na postura do tronco, movimentos rotatórios da pélvis e até mesmo alterações respiratórias.

Há estreita relação entre esquizofrenia e discinesia tardia, particularmente em pacientes com esquizofrenia crônica. Um fator importante de vulnerabilidade e gravidade da discinesia tardia é a idade avançada. Estudos envolvendo pacientes geriátricos têm descrito de forma consistente elevada incidência de discinesia tardia com antipsicóticos convencionais, mesmo em doses baixas, em relação a jovens.

É importante mencionar que a esquizofrenia parece ser um fator de risco independente para discinesia tardia. Desde antes do surgimento dos fármacos antipsicóticos, já era descrita na literatura a presença de movimentos coreicos envolvendo músculos orofaciais em pacientes com esquizofrenia. Estudos longitudinais com pacientes que não receberam tratamento com antipsicóticos e que iniciaram seu uso não revelaram diferenças significativas na frequência de discinesia tardia antes ou após o início do tratamento.²⁹ A disfunção nigroestriatal própria da esquizofrenia poderia explicar sua associação com a discinesia tardia. O tratamento com antipsicóticos poderia interagir com o processo da doença, exacerbando ou provocando o aparecimento da discinesia.

As opções de tratamento para a discinesia tardia que ocorre no contexto do tratamento com agentes antipsicóticos de primeira geração incluem a mudança para um antipsicótico de segunda geração ou a redução da dose do antipsicótico de primeira geração. Ressalta-se que pode ocorrer agravamento dos sintomas de dis-

cinesia logo após essa mudança terapêutica, com uma melhora posterior.

Muitos farmacoterápicos têm sido avaliados no tratamento da discinesia tardia, entretanto, os resultados são pouco promissores. Há alguma evidência de que a vitamina E poderia reduzir o risco de desenvolvimento desses movimentos. Devido ao baixo risco de efeitos colaterais associados com a vitamina E, os pacientes podem eventualmente usar entre 400 e 800 UI a cada dia como profilaxia.³⁰ Pequenos ensaios clínicos têm investigado os benefícios potenciais de benzodiazepínicos, anticolinérgicos, bloqueadores dos canais de cálcio e tetrabenazina sem ainda produzir dados convincentes para sugerir se algum desses agentes pode constituir tratamento eficaz para a discinesia tardia na esquizofrenia.³⁰

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A população mundial está envelhecendo, e, entre os idosos, podem ser encontrados indivíduos com quadro de esquizofrenia iniciada na juventude e pacientes com quadro psicótico de início tardio. O clínico deve estar atento ao fato de que pessoas cuja esquizofrenia se iniciou na juventude podem apresentar elevados índices de comorbidades clínicas, depressão e declínio cognitivo. No grupo de pacientes com psicose de início tardio, deve ser realizada uma investigação cuidadosa de causas secundárias. Em relação ao tratamento dos sintomas psicóticos e do declínio cognitivo, há carência de evidências na literatura para a população geriátrica com esquizofrenia.

REFERÊNCIAS

1. Bowie CR, Tsapelas I, Friedman J, Parrella M, White L, Harvey PD. The longitudinal course

- of thought disorder in geriatric patients with chronic schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2005; 162(4):793-5.
2. Baynes D, Mulholland C, Cooper SJ, Montgomery RC, MacFlynn G, Lynch G, et al. Depressive symptoms in stable chronic schizophrenia: prevalence and relationship to psychopathology and treatment. *Schizophr Res*. 2000;45(1-2): 47-56.
 3. Erlangsen A, Eaton WW, Mortensen PB, Conwell Y. Schizophrenia-a predictor of suicide during the second half of life? *Schizophr Res*. 2012; 134(2-3):111-7.
 4. Tsan JY, Stock EM, Gonzalez JM, Greenawalt DS, Zeber JE, Rouf E, et al. Mortality and guideline-concordant care for older patients with schizophrenia: a retrospective longitudinal study. *BMC Med*. 2012;10:147.
 5. Nielsen RE, Uggerby AS, Jensen SO, McGrath JJ. Increasing mortality gap for patients diagnosed with schizophrenia over the last three decades-a Danish nationwide study from 1980 to 2010. *Schizophr Res*. 2013;146(1-3):22-7.
 6. van der Werf M, Köhler S, Verkaaik M, Verhey F, van Os J. GROUP Investigators. Cognitive functioning and age at onset in non-affective psychotic disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2012; 126(4):274-81.
 7. Frangou S. Neurocognition in early-onset schizophrenia. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2013;22(4):715-26.
 8. Kurtz MM. Neurocognitive impairment across the lifespan in schizophrenia: an update. *Schizophr Res*. 2005;74(1):15-26.
 9. Friedman JI, Harvey PD, Coleman T, Moriarty PJ, Bowie C, Parrella M, et al. Six-year follow-up study of cognitive and functional status across the lifespan in schizophrenia: a comparison with Alzheimer's disease and normal aging. *Am J Psychiatry*. 2001;158(9):1441-8.
 10. Nicolas G, Beherec L, Hannequin D, Opolczynski G, Rothärmel M, Wallon D, et al. Dementia in middle-aged patients with schizophrenia. *J Alzheimers Dis*. 2014;39(4):809-22.
 11. Howard R, Rabins PV, Seeman MV, Jeste DV. Late-onset schizophrenia and very-late-onset schizophrenia-like psychosis: an international consensus. The International Late-Onset Schizophrenia Group. *Am J Psychiatry*. 2000;157(2):172-8.
 12. Vahia IV, Palmer BW, Depp C, Fellows I, Golshan S, Kraemer HC, Jeste DV. Is late-onset schizophrenia a subtype of schizophrenia? *Acta Psychiatr Scand*. 2010;122(5):414-26.
 13. Folsom DP, Lebowitz BD, Lindamer LA, Palmer BW, Patterson TL, Jeste DV. Schizophrenia in late life: emerging issues. *Dialogues Clin Neurosci*. 2006;8(1):45-52.
 14. Mason O, Stott J, Sweeting R. Dimensions of positive symptoms in late *versus* early onset psychosis. *Int Psychogeriatr*. 2013;25(2):320-7.
 15. Hahn C, Lim HK, Lee CU. Neuroimaging findings in late-onset schizophrenia and bipolar disorder. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2014;27(1): 56-62.
 16. Barbosa IG, Vale TC, de Macedo DL, Gomez RS, Teixeira AL. Neurosyphilis presenting as mania. *Bipolar Disord*. 2012;14(3):309-12.
 17. Pedroso VS, Fabregas BC, Teixeira AL. Exames laboratoriais em neuropsiquiatria. In: Teixeira AL, Kummer A, organizadores. *Neuropsiquiatria clínica*. Rio de Janeiro: Rubio; 2012. v.1. p. 59-76.
 18. Caramelli P, Teixeira AL, Buchpiguel CA, Lee HW, Livramento JA, Fernandez LL, et al. Diagnosis of Alzheimer's disease in Brazil: supplementary exams. *Dement Neuropsychol*. 2011;5(3):167-77.
 19. Gregory RJ, Nihalani ND, Rodriguez E. Medical screening in the emergency department for psychiatric admissions: a procedural analysis. *Gen Hosp Psychiatry* 2004;26(5):405-10.
 20. Girard C, Simard M, Noiseux R, Laplante L, Dugas M, Rousseau F, et al. Late-onset-psychosis: cognition. *Int Psychogeriatr*. 2011;23(8):1301-16.
 21. Rajji TK, Ismail Z, Mulsant BH. Age at onset and cognition in schizophrenia: meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2009;195(4):286-93.
 22. Souza LC. Neuropsiquiatria da Demência Frontotemporal. In: Teixeira AL, Kummer A, organizadores. *Neuropsiquiatria clínica*. Rio de Janeiro: Rubio; 2012. v. 1. p.145-54.
 23. Essali A, Ali G. Antipsychotic drug treatment for elderly people with late-onset schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2:CD004162.
 24. Marriott RG, Neil W, Waddingham S. Antipsychotic medication for elderly people with schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(1):CD005580.
 25. Karim S, Overshott R, Burns A. Older people with chronic schizophrenia. *Aging Ment Health*. 2005;9(4):315-24.
 26. APA Work Group on Alzheimer's Disease and other Dementias, Rabins PV, Blacker D, Rovner BW, Rummans T, Schneider LS, et al. American Psychiatric Association practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias. Second edition. *Am J Psychiatry*. 2007;164(12 Suppl):5-56.
 27. Keefe RS, Buchanan RW, Marder SR, Schooler NR, Dugar A, Zivkov M, et al. Clinical trials of potential cognitive-enhancing drugs in schizophrenia: what have we learned so far? *Schizophr Bull*. 2013;39(2):417-35.

28. Singh J, Kour K, Jayaram MB. Acetylcholinesterase inhibitors for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;1:CD007967.
29. Pappa S, Dazzan P Spontaneous movement disorders in antipsychotic-naive patients with first-episode psychoses: a systematic review. *Psychol Med*. 2009;39(7):1065-76.
30. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO, et al. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am J Psychiatry*. 2004; 161(2 Suppl):1-56.

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

INTRODUÇÃO

Mulheres acometidas por transtornos mentais graves, como a esquizofrenia, mantêm seu potencial reprodutivo, podendo engravidar e ser mães. De fato, alguns levantamentos indicam que em torno de 60% das mulheres psicóticas em atendimento ambulatorial têm filhos.¹ Nosso momento atual testemunha os avanços obtidos no tratamento dessa doença, bem como a melhora de vários desfechos relevantes, tais como internações, reposta ao tratamento e melhora no funcionamento. Isso fez questões como casamento, sexualidade e maternidade passarem a fazer parte das aspirações de mulheres com transtornos psicóticos.

Até os anos de 1950, quando surgiu boa parte dos antipsicóticos, a principal limitação para a maternidade em mulheres com esquizofrenia era a falta de acesso ao casamento. Em um momento em que nascimentos fora do casamento eram estigmatizados e pouco aceitos, esse símbolo de união era a única maneira de exercer a maternidade, e as mulheres com esquizofrenia tinham menos chances de casar.² Ainda, nesse período, as relações sexuais eram fortemente desencorajadas em instituições ou locais de tratamento; eram,

ainda que ocorressem, bem mais raras do que na população em geral.³ A disponibilidade de métodos contraceptivos favoreceu uma conduta mais livre em promover atividades conjuntas para ambos os sexos, e a desinstitucionalização possibilitou a ocorrência de encontros amorosos e sexuais. Além disso, as mulheres com esquizofrenia também estão mais expostas a comportamentos sexuais de alto risco, são mais frequentemente vítimas de violência sexual e usam menos métodos contraceptivos, favorecendo a ocorrência de gravidez indesejada.⁴

Apesar de sua relevância, a sexualidade de indivíduos com esquizofrenia ainda é um assunto pouco estudado em comparação a outros aspectos da doença. Os sistemas de saúde ainda seguem despreparados do ponto de vista técnico e científico para lidar com situações como planejamento familiar, rápida detecção da gestação, pré-natal, amamentação, moradia assistida para mulheres com esquizofrenia e seus bebês e atendimento a casais.

Em mulheres saudáveis, os períodos da gravidez e do puerpério são considerados momentos de grandes adaptações, tanto do ponto de vista físico quanto emocional. Essas mudanças, quando ocorrem em

uma pessoa com algum transtorno mental grave, exigirão maior atenção e, habitualmente, recursos diferentes dos que vinham sendo empregados em seu tratamento. Porém, considerando que a esquizofrenia sabidamente afeta a capacidade do indivíduo de buscar recursos de saúde, a ocorrência de gestação em uma pessoa com a doença representa um desafio extra. Além disso, trata-se de uma condição que acrescenta risco materno e perinatal, tanto pela doença como pelo tratamento requerido, que precisa ser adequadamente abordado. Do ponto de vista do psiquiatra, traz a necessidade de acompanhamento multidisciplinar, indicando que cuidado integrado com a equipe responsável pelo atendimento obstétrico e pediátrico é mandatório.

GESTÇÃO EM MULHERES COM ESQUIZOFRENIA

O resultado do estabelecimento de novos padrões sexuais na população feminina com esquizofrenia representou algumas questões específicas, que serão abordadas ao longo deste capítulo.

Miller⁴ inaugurou o campo especializado em cuidados da reprodução para mulheres com esquizofrenia, revisando o que era até então sabido sobre como esse transtorno afeta a sexualidade, a gravidez, o pós-parto, os cuidados com o neonato e o planejamento familiar. Além disso, reportou que mulheres que sofrem de esquizofrenia apresentavam altas taxas de sexo com coerção e de comportamento sexual de alto risco, usando comparativamente menos contracepção e estando, por consequência, mais vulneráveis a gestações não desejadas.⁴ Tais gestações estavam associadas a maior prevalência de complicações ao nascimento, e as mulheres apresentavam alto risco de psicose pós-parto e de perda da custódia da

criança.⁴ Elas apresentavam dificuldades na maternagem e estavam relativamente desprovidas de suporte nesse papel.⁴ Os serviços de saúde tinham dificuldade em prevenir gestações indesejadas como estratégias para otimizar o uso de psicofármacos durante a gravidez, prevenindo desfechos adversos durante todo o processo da gestação.⁴

Em uma recente revisão da literatura, Seeman⁵ refere que os serviços de saúde mental para mulheres em idade fértil devem oferecer um tratamento abrangente para mulheres com esquizofrenia, abordando temas como contracepção, gravidez, questões do pós-parto e da maternagem.

As principais recomendações para os cuidadores dos serviços de saúde são as seguintes:⁵

- coletar a história sexual;
- iniciar a discussão sobre relacionamentos íntimos e anticoncepção para todas as mulheres com esquizofrenia;
- ajustar a dose de antipsicóticos conforme o estado clínico da paciente durante a gestação;
- encaminhar a paciente para um serviço de pré-natal e prepará-la para o nascimento do bebê;
- orientar sobre os prós e contras da amamentação enquanto a mulher estiver usando medicação;
- realizar visitas domiciliares durante o período do pós-parto, fornecendo suporte ao casal nos cuidados com o bebê.

DADOS EPIDEMIOLÓGICOS

Estudos prévios mostraram que mulheres com esquizofrenia têm menos filhos e baixa taxa de fertilidade anual em várias partes do mundo.⁶⁻⁸ Uma metanálise com seis estudos mostrou que indivíduos com esquizofrenia têm 40% menos filhos do

que a população em geral.^{7,8} Por ser um transtorno mental grave, que afeta mulheres na idade reprodutiva, a esquizofrenia pode prejudicar as relações sociais e resultar em menores oportunidades de se construir uma família.⁸ Além disso, o tratamento para a esquizofrenia com o uso de antipsicóticos pode causar hiperprolactinemia, resultando em prejuízo na fertilidade.⁸

Um estudo populacional canadense analisou a taxa de fertilidade de mulheres com esquizofrenia com idades entre 15 e 49 anos de 1996 a 2009. Durante esse período, houve 2.473 nascidos vivos de mulheres com a doença, representando 0,14% de todos os nascidos vivos de mulheres nessa faixa etária.⁸ A taxa de fertilidade geral foi menor no grupo de mulheres com esquizofrenia do que no daquelas sem o transtorno (RR 0,36, 95% CI 0,35-0,38). Porém, ocorreu um modesto aumento de 16% na taxa geral de fertilidade entre as mulheres com a doença ao longo do tempo.⁸

USO DE ANTICONCEPCIONAIS EM CASOS DE ESQUIZOFRENIA

Um aspecto importante no tratamento de mulheres com esquizofrenia é o aconselhamento a respeito dos métodos contraceptivos.⁵ Porém, algumas barreiras impedem os clínicos de provê-lo, como relativa falta de conhecimento sobre contracepção, treinamento insuficiente nessa área, desconforto com o tema do sexo, entre outras.⁵ Segundo revisão feita por Seeman e Ross,⁹ os clínicos devem ser incentivados a discutir com seus pacientes os prós e contras de todos os métodos anticoncepcionais. A hierarquia da efetividade da contracepção em ordem decrescente é a seguinte: esterilização feminina e contraceptivo hormonal de longa ação, dispositivo intrauterino (DIU), contracep-

tivos hormonais de curta ação (injetáveis, orais, adesivos, anel vaginal), métodos de barreira e métodos naturais.¹⁰

O DIU tem sido recomendado como o mais adequado método contraceptivo para mulheres com transtorno mental grave, assim como Depo-provera, uma injeção realizada a cada 12 semanas, com taxa de falha de apenas 1%.^{5,9} As pílulas anticoncepcionais via oral têm efetividade de 97 a 99,9% se usadas corretamente, mas podem interferir no metabolismo de substâncias terapêuticas como a clozapina, que é metabolizada pela enzima hepática CYP3A4, assim como os anticoncepcionais orais.¹¹ Além disso, condições como obesidade, diabetes e tabagismo, relativamente comuns em mulheres com esquizofrenia, podem aumentar o risco de doença cardiovascular associada ao uso do anticoncepcional oral e de antipsicóticos.^{5,11}

Uma vez que a atividade sexual muitas vezes não é planejada em mulheres com esquizofrenia, um método de contracepção de emergência pode ser fundamental e deve ser discutido com a paciente.¹²

O EFEITO DA GESTAÇÃO NO CURSO DA ESQUIZOFRENIA

Alguns estudos compararam o impacto da gestação na saúde mental e no bem-estar de mulheres com esquizofrenia e da população em geral. No estudo de McNeil, Kaij e Malmquist-Larsson,¹³ a maioria das mulheres-controle não relatou mudanças significativas na sua saúde mental e no bem-estar; porém, 59% daquelas com esquizofrenia referiram piora da saúde mental, e 29% referiram melhora. No entanto, quando os prontuários médicos foram revisados, notou-se que os profissionais da saúde não reconheciam essa piora. A pior percepção da saúde mental e do bem-estar foi especialmente relevante

nas mulheres jovens e cujas gestações foram indesejadas.

A gestação com frequência dificulta o acesso da paciente com esquizofrenia a serviços mais intensivos, como hospital-dia ou internação. Muitas dessas instituições recusam a admissão de pacientes grávidas, por falta de preparo para os cuidados obstétricos requeridos ou por medo do comportamento de outros pacientes.

O EFEITO DA ESQUIZOFRENIA NOS DESFECHOS GESTACIONAIS

A literatura sugere que mulheres com esquizofrenia têm maior risco de complicações na gravidez e no parto do que aquelas sem um transtorno mental.⁸ Alguns estudos verificaram o impacto da doença nos desfechos de morbidade e mortalidade relacionados à gestação. Um estudo com mulheres entre 15 e 49 anos que tiveram filhos em Ontario entre 2002 e 2011 mostrou que:⁸

- mulheres com esquizofrenia têm cerca de três vezes mais chance de desenvolver diabetes melito, hipertensão arterial e doença tromboembólica antes da gravidez;
- essas mulheres com frequência necessitam mais de internação em unidade de terapia intensiva (UTI) e de recursos hospitalares complexos, como procedimentos cirúrgicos;
- comparadas a mulheres sem a doença, as pacientes com esquizofrenia têm maior chance de desenvolver descolamento prematuro de placenta e choque séptico, de requerer indução do parto ou de ter o nascimento do bebê por cesariana;
- o risco de morte nos 12 meses seguintes ao parto é cinco vezes maior nes-

sas pacientes do que na população em geral.

A psicose pode afetar o reconhecimento da gestação, prejudicar a interpretação adequada de mudanças somáticas que possam requerer atenção, levar à precipitação deliberada do parto ou mesmo à negação delirante da gestação, o que ocasiona a recusa de qualquer tipo de cuidado.

O IMPACTO DA ESQUIZOFRENIA NOS DESFECHOS PERINATAIS

Crianças nascidas de mulheres com esquizofrenia têm risco elevado de parto pré-termo e de ser pequenas ou grandes para a idade gestacional.⁸

O impacto da esquizofrenia nos desfechos perinatais pode ser concebido como resultante de uma série de fatores, incluindo fatores intrínsecos à doença. Porém, fatores como pobre cuidado pré-natal, uso de álcool e drogas durante a gravidez, exposição a agentes tóxicos e complicações obstétricas são potencialmente passíveis de intervenção.⁸

PRÉ-NATAL, PARTO E PUERPÉRIO

Tem sido recomendada a obtenção de um teste de gravidez em todas as mulheres em idade fértil admitidas na unidade psiquiátrica, a fim de iniciar os cuidados de pré-natal o quanto antes. Já a indicação para o teste de gravidez em pacientes ambulatoriais depende do julgamento clínico.⁵

Uma importante questão durante a gravidez, mas especialmente no primeiro trimestre, é o uso de substâncias, como cigarro, café e drogas ilícitas. O tabagismo, com altas taxas identificadas na esquizofrenia, é independentemente asso-

ciado com atraso do crescimento fetal, nascimento pré-termo e morte perinatal, em razão da restrição de oxigênio.¹⁴ Canabinoides exercem um efeito potencial no desenvolvimento do feto mediante modulação de células de proliferação, neurogênese, migração celular e axonal.¹⁵ O uso de álcool durante a gravidez pode causar diversos efeitos indesejados, e o uso de ópio pode levar a parto prematuro e síndrome de abstinência fetal.¹⁶ Exposição intrauterina a cocaína tem sido relacionada a diversos desfechos, como aborto espontâneo e anormalidades congênitas.¹⁷ Por essas razões, prevenção e tratamento do uso de substâncias são prioridades na gravidez.⁵

As alterações fisiológicas normais da gestação levam a uma série de transformações metabólicas, que, associadas ao uso dos antipsicóticos, aumentam o risco de diabetes gestacional.⁵ Além disso, devido às alterações vasculares que ocorrem na gestação, caso a paciente apresente perigo para si mesma ou para os outros durante um surto psicótico e necessite ser contida, ela deve ser deitada de lado, para evitar a compressão da aorta e prejuízo da perfusão placentária.¹⁸

Tem sido identificada uma maior frequência de dificuldades obstétricas em mães com esquizofrenia do que naquelas com outro transtorno mental.⁵ No mês anterior à provável data do parto, é recomendado que a dose do antipsicótico seja mantida baixa, para prevenir efeitos colaterais e sintomas de abstinência no neonato.¹⁹ Os efeitos tóxicos das substâncias antipsicóticas observados nos neonatos incluem distonia, inquietude motora, hipertonia e tremor.¹⁹ É sugerido que os pacientes e familiares sejam instruídos a respeito dos sinais que ocorrem durante um trabalho de parto.⁵

Diversos estudos mostram que mulheres com esquizofrenia devem permanecer no hospital após o parto durante o

tempo necessário para permitir a completa avaliação da sua saúde e da saúde do recém-nascido.⁵ Durante esse período, a mãe é instruída a respeito dos cuidados com a criança e das questões do pós-parto. Assim como outras mulheres no período do pós-parto, mães com esquizofrenia podem tornar-se estressadas e deprimidas. Das mulheres com o transtorno, 25% desenvolvem psicose pós-parto; seu início ocorre nas primeiras quatro semanas do pós-parto, com rápido desenvolvimento.²⁰ Os sintomas psicóticos são proeminentes, a cogitação torna-se grosseiramente prejudicada, assim como o *insight* a respeito do transtorno mental.²⁰ Alterações hormonais, complicações obstétricas, desidratação, privação do sono, discórdia conjugal e aumento do estresse psicossocial podem contribuir para o risco de psicose.^{5,20}

USO DE ANTIPSICÓTICOS NA GRAVIDEZ

O tratamento da esquizofrenia durante a gestação é complexo e exige a tomada de decisões clínicas difíceis. Pacientes com a doença crônica apresentam uma taxa extremamente alta de recaída quando os medicamentos são retirados.²¹ Em contrapartida, os possíveis efeitos adversos das diferentes opções de tratamento com antipsicóticos são múltiplos e complexos, expondo o feto a riscos relacionados a malformações congênitas, síndromes perinatais e alterações neurocomportamentais de surgimento tardio, além de ocasionar riscos à própria gestante.²² Ademais, as atuais evidências e diretrizes relativas ao uso de antipsicóticos durante a gestação apresentam deficiências, dificultando a tomada de decisão por parte dos médicos assistentes no que diz respeito à análise de risco – benefício da realização da farmacoterapia.^{22,23} Um exemplo é a conclusão de um estudo de revisão²⁴ de que não havia ensaios clínicos publicados de

antipsicóticos na gravidez, e, portanto, não se poderia concluir sobre sua eficácia ou segurança. Ao mesmo tempo, existe uma constante produção de novos dados relacionados ao impacto dos antipsicóticos na gestação. Dessa forma, a conduta médica deve ser orientada por meio da literatura científica mais recente no momento de prescrever antipsicóticos durante a gestação. Por fim, cada gestante, em colaboração com seu médico, precisa levar em consideração os riscos no contexto de suas circunstâncias individuais.

Os antipsicóticos de baixa potência (clorpromazina, flufenazina e trifluoperazina) são considerados seguros para mãe e feto quando utilizados em baixas doses, visto que a maior parte dos estudos não encontrou associação de seu uso com aumento de malformação congênita. Durante o primeiro trimestre, deve-se evitar o uso da tioridazina, tendo em vista relatos de associação com malformações inespecíficas.²⁵ Dados de uma metanálise associaram o uso de fenotiazinas a aumento de malformações, aferido em 4 a cada 1.000 expostos.²¹

Em relação à classe dos antipsicóticos de alta potência, em destaque o haloperidol, não foi encontrada, pela maioria dos estudos, associação com malformações congênitas em fetos expostos durante o primeiro trimestre de gestação. Em doses elevadas e em tratamentos por períodos prolongados, pode causar sintomas extrapiramidais no recém-nascido.²⁵

Os antipsicóticos atípicos estão relacionados a bebês grandes para a idade gestacional²⁶ e aumento de diabetes gestacional e de parto cesariana. Gestantes expostas a antipsicóticos de segunda geração, incluindo olanzapina, estão sujeitas a apresentar aumento do ganho de peso gestacional,²⁷ o dobro do risco de diabetes gestacional materna²⁸ e aumento de 40% na probabilidade de nascimento por parto cesariana.²⁸ Além disso, há evidências consistentes de aumento na probabi-

lidade de parto prematuro.^{27,29,30} Outros estudos relataram como incerta a elevação do risco de natimortos e abortos espontâneos: natimortos (5%)³¹ e abortos espontâneos (13-16,9%).³¹⁻³³ Dados de um estudo sueco que realizou uma investigação mais aprofundada sobre a probabilidade de malformações após a exposição a antipsicóticos de primeira e segunda gerações evidenciaram aumento no risco de malformação (razão de chances [OR] estimada em 1,52). As malformações relatadas foram defeitos do septo atrial e ventricular.²⁸

Apesar das vantagens clínicas da clozapina e de seu importante papel no tratamento da esquizofrenia refratária, a gravidez é uma das razões médicas para descontinuação.³⁴ A segurança da clozapina durante a gravidez ainda não foi consistentemente demonstrada por estudos de coorte ou caso-controle.³⁵ Uma revisão sistemática, no entanto, evidenciou segurança no uso da clozapina durante a gestação,³⁶ e relatos de casos com desfechos gestacionais normais foram descritos.^{37,38} Associado a isso, dados de dois estudos relataram não haver evidência de que a clozapina esteja associada com diabetes gestacional^{35,39} e partos complicados.³⁵

Em um estudo de revisão,⁴⁰ foi identificado apenas um estudo que examinou os resultados do desenvolvimento da criança após exposição ao uso de antipsicóticos durante a gestação. Embora ele não tenha encontrado associação, esse dado deve ser interpretado com cautela, dada a escassez de evidências.

Em relação à olanzapina, dados indicam que as taxas de aborto espontâneo, parto prematuro e natimortalidade são equivalentes às encontradas na população em geral. Além disso, a olanzapina não esteve associada a malformações congênitas ou complicações neurocomportamentais em crianças de 6 a 10 anos.⁴¹

OUTROS TRATAMENTOS PARA A ESQUIZOFRENIA NA GRAVIDEZ

Segundo a força-tarefa da American Psychiatric Association, a realização da eletroconvulsoterapia (ECT) é um tratamento alternativo para esquizofrenia durante a gestação. A ECT não apresenta maior risco à gestação quando realizada dentro das técnicas adequadas, não havendo evidência de associação com precipitação de trabalho de parto ou efeitos de longo prazo sobre o feto. Essa possibilidade de tratamento está associada ao fato de o procedimento submeter o feto a efeitos farmacológicos apenas transitórios, como o uso de anestésicos e relaxantes musculares de meia-vida curta.^{42,43} Esses dados são reforçados por um estudo de revisão sistemática da literatura.⁴⁴

AMAMENTAÇÃO EM MULHERES COM ESQUIZOFRENIA

A amamentação oferece muitos benefícios de saúde para mães e bebês, sendo recomendada pela American Pregnancy Association.⁴⁵ Entretanto, a Food and Drug Administration (FDA) adverte contra a amamentação quando a mãe está em uso de antipsicóticos de segunda geração.⁴⁶ Existe um número limitado de relatos de caso para assegurar o uso de antipsicóticos durante a lactação, como foi constatado por estudos de revisão recentes.⁴⁷⁻⁴⁹ A clorpromazina e a olanzapina são consideradas os antipsicóticos de escolha em razão de apresentarem menor excreção no leite materno, e a clozapina é contraindicada.⁵⁰

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O tratamento da gestante com esquizofrenia deve ser individualizado, em vir-

tude da gravidade dos sintomas anteriores à gestação, avaliando-se os riscos e os benefícios do tratamento farmacológico preconizado pelos dados mais recentes da literatura.

Uma vez que os dados encontrados nos estudos são secundários, isto é, provenientes de estudos de pacientes que já estavam em uso de medicação e que se tornaram gestantes no decorrer do ensaio clínico, a formulação de diretrizes e fluxogramas para esse tipo de população é prejudicada e difícil de ser realizada com uma amostra adequada. Além disso, os desfechos tanto para a esquizofrenia quanto para os efeitos do uso de psicotrópicos na gestação são limitados pelos possíveis confundidores que influenciam os resultados, como tabagismo, alcoolismo, peso materno e comorbidades clínicas.

Por fim, existe uma nova demanda nos serviços de saúde mental para atender as pacientes gestantes com esquizofrenia, com recomendações e treinamento específicos para a equipe multidisciplinar.

REFERÊNCIAS

1. Howard LM, Kumar R, Thornicroft G. Psychosocial characteristics and needs of mothers with psychotic disorders. *Br J Psychiatry*. 2001; 178:427-32.
2. Hilger T, Propping R, Haverkamp F. Is there an increase of reproductive rates in schizophrenics? III. An investigation in Nordbaden (SW Germany): results and discussion. *Arch Psychiatr Nervenkr*. 1983;233(3):177-86.
3. Wignall CM, Meredith CE. Illegitimate pregnancies in state institutions. *Arch Gen Psychiatry*. 1968;18(5):580-3.
4. Miller LJ. Sexuality, reproduction, and family planning in women with schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1997;23(4):623-35.
5. Seeman MV. Clinical interventions for women with schizophrenia: pregnancy. *Acta Psychiatr Scand*. 2013;127(1):12-22.
6. Howard LM, Kumar C, Leese M, Thornicroft G. The general fertility rate in women with psychotic disorders. *Am J Psychiatry*. 2002;159(6):991-7.

7. Bundy H, Stahl D, MacCabe JH. A systematic review and meta-analysis of the fertility of patients with schizophrenia and their unaffected relatives. *Acta Psychiatr Scand.* 2011;123(2):98-106.
8. Vigod S, Kurdyak P, Dennis C, Gruneir A, Newman A, Seeman MV, et al. Maternal and newborn outcomes among women with schizophrenia: a retrospective population-based cohort study. *BJOG.* 2014;121(5):566-74.
9. Seeman MV, Ross R. Prescribing contraceptives for women with schizophrenia. *J Psychiatr Pract.* 2011;17(4):258-69.
10. Mansour D, Inki P, Gemzell-Danielsson K. Efficacy of contraceptive methods: a review of the literature. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2010;15(1):4-16.
11. Gabbay V, Odowd MA, Mamamtavishvili M, Asnis GM. Clozapine and oral contraceptives: a possible drug interaction. *J Clin Psychopharmacol.* 2002;22(6):621-2.
12. Cremer M, Masch R. Emergency contraception: past, present and future. *Minerva Ginecol.* 2010;62(4):361-71.
13. McNeil TF, Kaij L, Malmquist-Larsson A. Women with nonorganic psychosis: Pregnancy's effect on mental health during pregnancy. *Acta Psychiatr Scand.* 1984;70(2):140-8.
14. Petersen Z, Steyn K, Everett-Murphy K, Emmelin M. Pregnant women's responses to a tailored smoking cessation intervention: turning hopelessness into competence. *Global Health Action.* 2010;3:5379.
15. Wu C-S, Jew CP, Lu H-C. Lasting impacts of prenatal cannabis exposure and the role of endogenous cannabinoids in the developing brain. *Future Neurol.* 2011;6(4):459-80.
16. Grant T, Huggins J, Graham JC, Ernst C, Whitney N, Wilson D. Maternal substance abuse and disrupted parenting: distinguishing mothers who keep their children from those who do not. *Child Youth Serv Rev.* 2011;33(11):2176-85.
17. Madgula RM, Groshkova T, Mayet S. Illicit drug use in pregnancy: effects and management. *Expert Rev Obstet Gynecol.* 2011;6(2):179-92.
18. Spielvogel AM, Lee EK. Indication for psychiatric inpatient hospitalization for pregnant psychotic women. *Curr Womens Health Rev.* 2010;6(1):44-50.
19. Gentile S. Antipsychotic therapy during early and late pregnancy. A systematic review. *Schizophr Bull.* 2010;36(3):518-44.
20. Sit D, Rothschild AJ, Wisner KL. A review of postpartum psychosis. *J Womens Health.* 2006;15(4):352-68.
21. Altschuler LL, Cohen L, Szuba MP, Burt VK, Gitlin M, Mintz J. Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines. *Am J Psychiatry.* 1996;153(5):592-606.
22. Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL, Noel JM, Boggs DL, Fischer BA, et al. The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull.* 2010;36(1):71-93.
23. ACOG Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG Practice Bulletin: clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists number 92, April 2008 (replaces practice bulletin number 87, November 2007): use of psychiatric medications during pregnancy and lactation. *Obstet Gynecol.* 2008;111(4):1001-20.
24. Webb RT, Howard LM, Abel KM. Antipsychotic drugs for non-affective psychosis during pregnancy and postpartum. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(2):CD004411.
25. American Academy of Pediatrics Pediatrics Committee on Drugs Use of psychoactive medication during pregnancy and possible effects on the fetus and newborn. 2000;105(4 Pt. 1):880-7.
26. Newham JJ, Thomas SH, MacRitchie K, McElhatton PR, McAllister-Williams RH. Birth weight of infants after maternal exposure to typical and atypical antipsychotics: prospective comparison study. *Br J Psychiatry.* 2008;192(5):333-7.
27. Hironaka M, Kotani T, Sumigama S, Tsuda H, Mano Y, Hayakawa H, et al. Maternal mental disorders and pregnancy outcomes: a clinical study in a Japanese population. *J Obstet Gynaecol Res.* 2011;37(10):1283-9.
28. Reis M, Källén B. Maternal use of antipsychotics in early pregnancy and delivery outcome. *J Clin Psychopharmacol.* 2008;28(3):279-88.
29. Wichman CL. Atypical antipsychotic use in pregnancy: a retrospective review. *Arch Womens Ment Health.* 2009;12(1):53-7.
30. Lin HC, Chen LJ, Chen YH, Lee HC, Wu FJ. Maternal schizophrenia and pregnancy outcome: does the use of antipsychotics make a difference? *Schizophr Res.* 2010;116(1):55-60.
31. Goldstein DJ, Corbin LA, Fung MC. Olanzapine-exposed pregnancies and lactation: Early experience. *J Clin Psychopharmacol.* 2000;20(4):399-403.
32. McKenna K, Koren G, Tetelbaum M, Wilton L, Shakir S, Diav-Citrin O. Pregnancy outcome of women using atypical antipsychotic drugs: A prospective comparative study. *J Clin Psychiatry.* 2005;66(4):444-9.
33. Coppola D, Russo LJ, Kwarta RF, Varughese R, Schmider J. Evaluating the postmarketing experience of risperidone use during pregnancy: Pregnancy and neonatal outcomes. *Drug Saf.* 2007;30(3):247-64.
34. Pai NB, Vella SC. Reason for clozapine cessation. *Acta Psychiatr Scand.* 2012;125(1):39-44.

35. Nguyen HN, Lalonde P [Clozapine and pregnancy]. *Encephale*. 2003;29(2):119-24.
36. Gentile S. Clinical utilization of atypical antipsychotics in pregnancy and lactation. *Ann Pharmacother*. 2004;38(7-8):1265-71.
37. Tényi T, Trixler M, Vereczkey G, Dorka A. Use of clozapine during pregnancy. *Orv Hetil*. 1994; 135(36):1967-9.
38. Duran A, Ugur MM, Turan S, Emul E. Clozapine use in two women with schizophrenia during pregnancy. *J Psychopharmacol*. 2008;22(1): 111-3.
39. Dickson RA, Hogg L. Pregnancy of a patient treated with clozapine. *Psychiatr Serv*. 1998;49(8): 1081-3.
40. Einarson A, Boskovic R. Use and safety of antipsychotic drugs during pregnancy. *J Psychiatr Pract*. 2009;15(3):183-92.
41. Grover S, Avasthi A, Sharma Y. Psychotropics in pregnancy: weighing the risks. *Indian J Med Res*. 2006;123(4):497-512.
42. American Psychiatric Association. The practice of electroconvulsive therapy: recommendations for treatment, training and privileging: a task force report of the American Psychiatric Association. Washington: APA; 2001.
43. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO, et al. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am J Psychiatry*. 2004; 161(2 Suppl):1-56.
44. Anderson EL, Reti IM. ECT in pregnancy: a review of the literature from 1941 to 2007. *Psychosom Med*. 2009;71(2):235-42.
45. American Pregnancy Association [Internet]. Breastfeeding vs bottle feeding. Irving: APA; 2013 [capturado em 07 jul. 2014]. Disponível em: <http://www.americanpregnancy.org/firstyearoflife/breastfeedingandbottle.html>.
46. U. S. Food and Drug Administration [Internet]. Silver Spring: FDA; 2012 [capturado em 07 jul. 2014]. Disponível em: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm085729.htm>.
47. Dayan J, Gaignic-Philippe R, Seligmann C, Andro G. Use of antipsychotics and breastfeeding. *Curr Womens Health Rev*. 2011;7:37-45.
48. Gentile S. Infant safety with antipsychotic therapy in breast-feeding: a systematic review. *J Clin Psychiatry*. 2008;69(4):666-73.
49. Becker A, Mayor GF, Elisabeth JS. Psychotropic medications and breastfeeding. *Prim Psychiatr*. 2009;16(3):42-51.
50. Fortinguerra F, Clavenna A, Bonati M. Psychotropic drug use during breastfeeding: a review of the evidence. *Pediatrics*. 2009;124(4):e547-56.

LEITURAS SUGERIDAS

Garrison GE, McAllister DE, Anderson EL, Valachovic RW. U.S. dental school applicants and enrollees, 2011 and 2012 entering classes. *J Dent Educ*. 2013; 77(12):1677-702.

Gold S, Arndt S, Nopoulos P, O'Leary DS, Andreasen NC. Longitudinal study of cognitive function in first-episode and recent-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1999;156(9):1342-8.

Jensen J, Mansour D, Lukkari-Lax E, Inki P, Burock K, Fraser IS. Bleeding patterns with the levonorgestrel-releasing intrauterine system when used for heavy menstrual bleeding in women without structural pelvic pathology: a pooled analysis of randomized controlled studies. *Contraception*. 2013; 87(1):107-12.

Koletzko B, Bauer CP, Bung P, Cremer M, Flothkötter M, Hellmers C, et al. German national consensus recommendations on nutrition and lifestyle in pregnancy by the 'healthy start - young family network'. *Ann Nutr Metab*. 2013;63(4):311-22.

Petersen Z, Nilsson M, Steyn K, Emmelin M. Identifying with a process of change: a qualitative assessment of the components included in a smoking cessation intervention at antenatal clinics in South Africa. *Midwifery*. 2013;29(7):751-8.

Putnam KM, Harvey PD. Memory performance of geriatric and nongeriatric chronic schizophrenic patients: a cross-sectional study. *J Int Neuropsychol Soc*. 1999;5(6):494-501.

Roopashri AN, Varadaraj MC. Soy whey based medium for optimized phytase activity in *Saccharomyces cerevisiae* MTCC 5421 and α -D-galactosidase and antibacterial activities in *Lactobacillus plantarum* MTCC 5422 by response surface methodology. *J Food Sci Technol*. 2014;51(3):519-26.

Wu L, Yu X, Feizpour A, Reinhard BM. Nanoconjugation: A Materials Approach to Enhance Epidermal Growth Factor Induced Apoptosis. *Biomater Sci*. 2014;2(2):156-66.

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

Esquizofrenia resistente ao tratamento

Rodrigo Nicolato
Jussara Mendonça Alvarenga

INTRODUÇÃO

A esquizofrenia representa um transtorno psiquiátrico que pode ser grave, polisintomático, debilitante e que, provavelmente, atinge 1% da população mundial.

Para Liberman,¹ as características resumidas das etapas da evolução da esquizofrenia são as seguintes:

1. período pré-mórbido (do nascimento aos 13 anos de idade): atraso na motricidade, como certa demora para ficar de pé, retraimento social, dificuldade escolar;
2. período prodrômico (dos 14 aos 17 anos de idade): dificuldade acadêmica, interrupção da escolaridade, hostilidade, isolamento social, sintomatologia depressiva;
3. Instalação da doença:
 - período progressivo (dos 18 aos 25 anos de idade): sintomatologia psicótica positiva, sintomas negativos, quando presentes, início do tratamento com antipsicóticos, que potencialmente amenizam e estabilizam o quadro;
 - período crônico: possibilidade de disfunção sócio-ocupacional.

Insel² redefine as fases características da esquizofrenia, estabelecendo possíveis estratégias de intervenção (Tab. 22.1).

Também convém ressaltar a opinião de Jarskog e Gilmore:³ as fases pré-mórbidas e prodrômicas corresponderiam à alteração de neurodesenvolvimento, e os processos neurodegenerativos se seguiriam após a deflagração do quadro psicótico.

Dessa forma, pode-se observar a possibilidade de que alguns pacientes com esquizofrenia caminhem para um curso crônico e deteriorante; mas nem todos os pacientes terão quadro grave, deficitário, como proposto por Kraepelin. O que é esquizofrenia refratária? Na medida em que esse transtorno é, por definição, uma enfermidade crônica na qual 80 a 90% dos pacientes exibem disfunção social ou ocupacional em comparação ao que se esperaria deles a partir de seu nível funcional pré-mórbido ou familiar, é difícil estabelecer a linha divisória entre a esquizofrenia responsiva e a refratária ao tratamento.⁴ Para Elkins e Meltzer,⁵ a cronicidade é frequentemente interpretada como um sinônimo de refratariedade, mas isso não ajuda a esclarecer

Tabela 22.1**Fases da esquizofrenia**

	Fase pré-mórbida	Fase prodrômica	Fase progressiva	Fase crônica
Características principais	Predisposição genética Resposta a estressores psicossociais	Alterações cognitivas, sociais e comportamentais	Alterações em quesitos psicopatológicos, como pensamento e comportamento Possibilidades de remissões e recaídas	Disfunção executiva Possibilidade de complicações clínicas
Possibilidade diagnóstica	Esquizofrenia e quadros correlatos na família Sequenciamento genético	Escalas de rastreamento sintomático do pródromo Avaliação neuropsicológica	Anamnese e avaliação psicopatológica	Anamnese Avaliação psicopatológica e sócio-ocupacional
Comprometimento	Reduzido ou ausente	Exames de neuroimagem Alterações comportamentais em ambiente escolar e social	Alteração do ponto de vista sócio-ocupacional e repercussão na família	Capacidade laborativa reduzida Possibilidade de viver nas ruas, sem residência fixa Repercussões funcionais
Intervenção	Ainda sem possibilidades	Intervenção neurocognitiva Intervenção no ambiente familiar Ômega 3/antipsicóticos em baixas doses	Emprego de antipsicóticos Abordagens psicossociais	Uso de antipsicóticos Programas com o objetivo de reabilitar o paciente Abordagens psicossociais

Fonte: Insel.²

o conceito. Há uma clara distinção entre a cronicidade e a refratariedade em outras áreas da medicina. Há várias doenças crônicas, como o diabetes ou a hipertensão, por exemplo, que, apesar de sua cronicidade, respondem ao tratamento. Nesses casos, os pacientes têm suas doenças estabilizadas pelo uso contínuo de agentes hipoglicemiantes ou anti-hipertensivos durante toda a vida. Ainda nesse im-

portante artigo de Elkis e Meltzer,⁵ que é uma das grandes referências deste capítulo, em virtude da excelência acadêmica e clínica de Elkis no que tange à esquizofrenia refratária, às vezes o termo “esquizofrenia refratária” (ER) – ou “esquizofrenia resistente ao tratamento” (ERT) – é incorretamente aplicado a pacientes que se mantêm sintomáticos por não aderirem ao tratamento. Isso pode ser mais

bem explicado pela resistência do paciente em receber tratamento do que pela resistência relacionada à enfermidade de atingir o grau esperado de resposta ao tratamento.

Vários estudos de coorte indicam que 20 a 30% dos pacientes com esquizofrenia preenchem os critérios para ER. Já foram relatados índices mais altos, porém, é provável que esses achados representem uma seleção de casos refratários ou estratégias de tratamento inadequadas em relação à dose ou à duração do tratamento.⁶ Meltzer e colaboradores,⁷ ao compararem pacientes com ER *versus* sujeitos com esquizofrenia não refratária ao tratamento, relataram que os indivíduos com ER tinham idade de início da doença dois anos mais baixa e eram com mais frequência homens. Do mesmo modo, Henna e colaboradores⁸ observaram que, em termos da distribuição entre os gêneros, os pacientes com ER eram predominantemente homens, haviam tido maior número de hospitalizações e uma idade de início da doença em torno de 17 anos em comparação aos que tinham esquizofrenia não refratária (em torno de 20 anos). Outras características relacionadas como associadas à ER são maior número de episódios da enfermidade, além de número de hospitalizações e história prévia de abuso de substâncias. Pelo fato de serem refratários a doses comuns das substâncias neurolépticas típicas, os pacientes com ER são geralmente tratados com doses muito mais altas do que as habituais de medicação e com polifarmácia. Para a maior parte dos pesquisadores, a característica nuclear da ER é a persistência de sintomas positivos moderados a graves.⁹ Alguns acreditam que outras dimensões da esquizofrenia devem ser levadas em consideração, tais como sintomas negativos e cognitivos, bem como a incapacidade de retornar ao melhor nível de funcionamento pré-mórbido.⁶ Desse ponto de

vista, a ER é multidimensional, o que implica a inadequação de uma definição dicotômica simples (sim ou não). Para Kane e Lieberman,¹⁰ entre 20 e 40% dos pacientes não responderão de forma satisfatória ao tratamento-padrão. Deve-se ter o cuidado de não confundir o conceito de esquizofrenia refratária com o de esquizofrenia crônica, pois pacientes deste último grupo podem responder aos tratamentos medicamentosos convencionais, ou seja, têm uma doença crônica, porém controlada, ao passo que aqueles com ER não respondem adequadamente ao tratamento instituído.^{11*} Para Meltzer,⁴ conceituar esquizofrenia refratária ou resistente é uma tarefa difícil, com alterações constantes na classificação e na definição. Para Neto e colaboradores,¹¹ o conceito de ausência de resposta pode variar, dependendo da abordagem utilizada para sua avaliação. Os propósitos de pesquisa diferem significativamente daqueles da prática clínica. O desfecho clínico pode ser pautado por sintomas negativos, positivos ou função cognitiva.

Em 1990, Brenner¹² propôs a Escala de Classificação de Resposta e Resistência ao Tratamento em Esquizofrenia, de acordo com sete níveis de gravidade (Tab. 22.2).

Em importante estudo de Kane,¹³ de 1988, tendo a clozapina como último recurso, a resistência ao tratamento foi definida por persistência de sintomas moderados a graves após, pelo menos, três testes terapêuticos adequados (de, no mínimo, seis semanas de duração) com uso de medicamentos antipsicóticos em doses adequadas. Os pacientes que não respondem aos antipsicóticos geralmente apresentarão sintomas positivos e negati-

* A referência número 11 também é fundamental para este capítulo ao contar, em sua autoria, com dois dos mais importantes pesquisadores na área da esquizofrenia: Rodrigo Bressan e Helio Elkis.

Tabela 22.1**Escala de classificação de resposta e resistência ao tratamento em esquizofrenia**

Nível	Remissão	Pontuação na Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)	Pontuação na Impressão Clínica Global (CGI)
1. Remissão clínica	Resposta rápida e substancial quando administrados antipsicóticos em dose recomendada, podendo haver alguns sintomas negativos e um pouco de anedonia	Todos os itens menores ou iguais a 2	0 – normal, sem doença mental
2. Remissão parcial	Redução rápida dos sintomas de esquizofrenia com sintomas leves de sintomatologia psicótica residual	Nenhum dos itens maior ou igual a 3	2 – Limítrofe para doença mental
3. Resistência leve	Redução sintomática lenta e incompleta, e sintomas positivos e negativos residuais afetam duas ou mais áreas do ajustamento pessoal e social	Não mais que um item dos sintomas psicóticos maior ou igual a 4 Dois itens dos sintomas psicóticos iguais a 4	3 – Levemente doente
4. Resistência moderada	Alguma redução sintomática, mas os sintomas persistentes e óbvios afetam quatro ou mais áreas do ajustamento pessoal e social	Pontuação total de pelo menos 45	4 – Moderadamente doente
5. Resistência grave	Alguma redução sintomática, mas os sintomas persistentes afetam o ajustamento pessoal e social	Um item dos sintomas psicóticos igual a 5 ou pelo menos três itens iguais a 4 Pontuação total de pelo menos 50	5 – Marcadamente doente
6. Refratário	Redução sintomática suave ou não muito óbvia, e sintomas positivos e negativos persistentes rompem marcadamente todas as áreas do ajustamento social e pessoal	Pelo menos um item dos sintomas psicóticos igual a 6 ou dois itens maiores ou iguais a 5	6 – Gravemente doente
7. Refratário grave	Sem redução sintomática, com altos níveis de sintomas positivos e negativos associados com desamparo, comportamento perturbado ou perigoso	Pelo menos um item dos sintomas psicóticos igual a 7 ou dois itens maiores ou iguais a 5	7 – Entre os pacientes mais doentes

Fonte: Brenner.¹²

vos de moderados a graves, por pelo menos dois meses, o que seria o tempo mínimo para dois testes terapêuticos com antipsicóticos.

O International Psychopharmacology Algorithm Project (IPAP)¹⁴ considera os seguintes quesitos para se definir esquizofrenia refratária no contexto clínico:

1. nenhum período de bom funcionamento nos cinco anos anteriores;
2. ausência de resposta anterior a, no mínimo, duas substâncias antipsicóticas de duas classes químicas diferentes por, pelo menos, 4 a 6 semanas, em doses iguais ou maiores que 400 mg equivalentes de clorpromazina ou 5 mg/dia de risperidona;
3. psicopatologia de moderada a grave, especialmente sintomas positivos: desorganização formal do pensamento, desconfiança, comprometimento ilusório ou alucinatório.

No algoritmo, ressalta-se a importância de fatores como risco de suicídio, alterações metabólicas e efeitos colaterais dos antipsicóticos, agitação ou violência, má adesão, depressão ou sintomas afetivos, abuso de substâncias, pródromo ou primeiro episódio, catatonia ou síndrome neuroléptica maligna. Isso perpassando por fases de monoterapia, à base de antipsicóticos de segunda geração, ou, se não disponíveis, os de primeira geração, podendo-se evoluir para outro antipsicótico de segunda geração ou, se não disponível, de primeira geração, clozapina, no mínimo por seis meses, até a dose de 900 mg/dia e até a associação de clozapina com eletroconvulsoterapia e/ou medicação adjuvante, em casos de persistência de sintomas.

A clozapina é mais eficaz em relação a outros antipsicóticos, típicos ou atípicos, em pacientes que não melhoraram com a primeira abordagem antipsicótica. Mas o que fazer com pacientes que não

responderam à clozapina? Para Kontaxakis e colaboradores,¹⁵ 30 a 60% dos pacientes referendados para a terapêutica com clozapina por apresentarem refratariedade a antipsicóticos habituais não obtêm melhora significativa com o fármaco, permanecendo com sintomas psicóticos e representando os pacientes refratários à clozapina, ou hiper-refratários. Há poucas evidências precisas para orientar os clínicos na condução de tais pacientes, em virtude de não haver muitos estudos controlados que avaliem o real custo-benefício da associação de outros antipsicóticos ou adjuvantes à clozapina. Além disso, contempla-se a possibilidade, em casos de impossibilidade do uso da clozapina, da associação de antipsicóticos (um de segunda geração associado a outro de segunda geração ou a um de primeira), ressaltando-se que a clozapina não conta com bloqueio muito efetivo de receptores D_2 e que a associação de clozapina com bloqueador de receptor D_2 mais efetivo, como a sulpirida, pode ser uma associação relativamente efetiva.¹¹

Para Sernyak e Rosenheck,¹⁶ não é nada incomum associar antipsicóticos na prática psiquiátrica visando a redução de sintomatologia positiva e negativa, considerando-se experiência pessoal que aponta boa resposta e prescrição anterior por outro médico, o que faz com que até 15% dos pacientes ambulatoriais e até 50% dos pacientes internados recebam essa associação e com tendência de que 20% ou mais estejam sob tratamento à base de associação de dois ou mais antipsicóticos. Entretanto, há resposta, individualmente, de alguns pacientes nessa associação, como veremos a seguir, segundo muitos artigos direcionados para série de casos ou casos clínicos e por temas, como melhoras em sintomas positivos, negativos ou cognitivos. Ademais, há de se pensar sempre na relação custo-benefício em relação à necessidade da intervenção em casos refratários ou hiper-refratários,

bem como na segurança do tratamento a ser implantado. Há casos potencialmente tão graves e preocupantes quanto à persistência de sintomas psicóticos intensos que se impõe a necessidade de tentativas psicofarmacológicas, não farmacológicas e eletroconvulsoterápicas ou de estimulação magnética transcraniana para abrandar a sintomatologia ainda prejudicial do paciente.

Para Neto e colaboradores,¹¹ podemos apreciar fatores favoráveis e desfavoráveis à associação de antipsicóticos, conforme apresentado nos Quadros 22.1 e 22.2.

Para Bazire,¹⁷ a associação de antipsicóticos pode ser dividida em três principais categorias:

1. dois ou mais antipsicóticos da mesma classe;
2. duas substâncias com dose plena e de diferentes classes;
3. como tratamento adjuvante para o aumento de eficácia ao se associar pequena dose de um antipsicótico com dose plena de outro.

O autor também definiu motivos apropriados e inapropriados para a associação de antipsicóticos, apresentados nas Quadros 22.3 e 22.4.

ALGUMAS COMBINAÇÕES COM CLOZAPINA EM CASOS DE REFRATARIEDADE COM POSSÍVEIS RESULTADOS FAVORÁVEIS

Para Taylor e colaboradores,¹⁸ mesmo que sejam modestos, há possíveis benefícios na associação de outro psicofármaco à clozapina em pacientes com resposta parcial a esse antipsicótico, conforme verificado em metanálise na qual se observaram benefícios na associação de amisulprida, aripiprazol e a mirtazapina à clozapina.

Outras combinações com clozapina

1. Clozapina e amisulprida, elevando os benefícios da clozapina.¹⁹

QUADRO 22.1 Fatores favoráveis à associação de antipsicóticos

Maior ocupação de receptores D_2 verificada em alguns pacientes refratários
Doses baixas de dois medicamentos que tenham perfis diferentes podem diminuir os efeitos colaterais de ambas as substâncias
Atividade em maior número de receptores

Fonte: Com base em Neto e colaboradores.¹¹

QUADRO 22.2 Fatores desfavoráveis à associação de antipsicóticos

Piora de efeitos colaterais
Interações farmacocinéticas e farmacodinâmicas perigosas
Necessidade de monitoramento de eletrocardiograma
Piora da adesão
Menor custo-benefício

Fonte: Com base em Neto e colaboradores.¹¹

QUADRO 22.3 Motivos apropriados para a associação de antipsicóticos

Ausência de resposta à clozapina
Intolerância aos efeitos colaterais da clozapina, com associação de um segundo antipsicótico, associado à dose menor de clozapina
Resposta parcial à clozapina
Pacientes que não aceitam interromper os antipsicóticos em uso ou não aceitam a clozapina
Durante a troca de um antipsicótico para outro
Quando a interrupção de um medicamento de depósito ocasionar riscos e piora do quadro, como em situações forenses
Como medida temporária durante exacerbação do quadro psicótico

Fonte: Com base em Bazire.¹⁷

QUADRO 22.4 Motivos inapropriados para a associação de antipsicóticos

Confundir sedação com efeito antipsicótico
Não aguardar o tempo necessário para que antipsicóticos produzam efeito antes de fazer alterações na prescrição
Quando a associação de antipsicótico é realizada simplesmente para evitar planejamento terapêutico mais eficiente e elaborado
A associação pode ser inadequada ao não se esperar a troca completa de antipsicótico, podendo fazer efeito apenas pela introdução do novo antipsicótico
Utilizar doses elevadas para compensar falta de recursos e situação social adversa

Fonte: Com base em Bazire.¹⁷

2. Clozapina e aripiprazol, com resultados favoráveis sobretudo em sintomatologia negativa.²⁰
3. Clozapina e lamotrigina, por meio de conclusão de metanálise em que a associação com lamotrigina foi superior ao placebo, elevando os benefícios da clozapina, reforçando hipóteses glutamatérgicas da terapêutica e da neurobiologia da esquizofrenia.²¹
4. Clozapina e memantina, com melhoras em sintomas positivos e negativos, também abordando a neurobiologia e a terapêutica da esquizofrenia de acordo com aspectos glutamatérgicos, em estudo duplo-cego e controlado com placebo.²²
5. Clozapina e mirtazapina, com melhora de sintomas negativos e pontuação total perante a escala BPRS, em estudo duplo-cego e controlado com placebo.²³
6. Clozapina e quetiapina, produzindo algum grau de melhora, mas com menor intensidade em relação à associação da clozapina à amisulprida.²⁴
7. Clozapina e risperidona, com baixas doses de risperidona, por longo período, como evidenciado na revisão de Kontaxakis e colaboradores.²⁵ Em pacientes que não responderam à clozapina por falta de adesão, o acréscimo de risperidona de depósi-

to injetável a esse neuroléptico reduziu recaídas e melhorou aspectos relacionados à função social.²⁵

Outras combinações de antipsicóticos

1. Risperidona e olanzapina: êxito nesta associação em esquizofrenia resistente, quando, na sequência, o paciente tenha recebido olanzapina, quetiapina e risperidona como monoterapia.²⁷

COMBINAÇÃO DE ANTIPSICÓTICOS COM MEDICAÇÕES SEM EFEITO ANTIPSICÓTICO DIRETO

1. Alopurinol e antipsicóticos: o alopurinol pode elevar a adenosina (fazendo os receptores dopaminérgicos terem menor afinidade dopaminérgica e, por conseguinte, amenizando o quadro psicótico), na dose de 300 a 600 mg/dia, associado a haloperidol em esquizofrenia resistente.²⁸
2. Fluoxetina e antipsicóticos: a dose de 20 mg de fluoxetina reduziu pontuação da Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) em estudos abertos de esquizofrenia resistente.²⁹
3. Sertralina e antipsicóticos: esta combinação pode reduzir sintomas negativos e depressivos.³⁰
4. Antidepressivos e antipsicóticos: podem reduzir a mortalidade em pacientes com esquizofrenia refratária em associação com psicofármacos. Antidepressivos associados reduziram em 85% o risco de suicídio, dois ou mais antipsicóticos associados não elevaram a mortalidade de pacientes com esquizofrenia, e benzodiazepínicos foram associados a

maior índice de possibilidade de suicídio.³¹

5. Ácido acetilsalicílico e antipsicóticos: o primeiro, na dose de 1 g/dia, associado a antipsicóticos, reduziu a pontuação da PANSS, contribuindo para reforçar a hipótese inflamatória da esquizofrenia.³²
6. Buspirona e antipsicóticos: a combinação de 6 mg/dia de risperidona com 60 mg de buspirona melhorou o quadro de pacientes com esquizofrenia, reduzindo a pontuação da PANSS, com ótima tolerabilidade.³³
7. Ondansetrona e antipsicóticos: a ondansetrona, na dose de 8 mg/dia, amenizou a sintomatologia negativa e geral, à PANSS, associada à risperidona.³⁴ Na dose de 8 mg/dia, associada a haloperidol (4 a 30 mg/dia), a ondansetrona reduziu a pontuação da PANSS e os sintomas extrapiramidais.³⁵
8. Minociclina e antipsicóticos: a dose de 200 mg/dia de minociclina, que modula o sistema glutamatérgico, reduziu sintomas negativos e gerais quando adicionada a antipsicóticos de segunda geração, o que pode ser realizado, hipoteticamente, em casos de esquizofrenia refratária.³⁶
9. Ômega 3 e antipsicóticos: apesar de haver controvérsias, pode ser efetiva a associação de 2 g/dia de ômega 3 para redução de sintomas psicóticos persistentes.³⁷
10. N-acetilcisteína e antipsicóticos: mediante a publicação de um caso clínico, o acréscimo de 600 mg/dia de N-acetilcisteína (NAC), que eleva a glutatona e propriedades antioxidantes, ocasionou a melhora de um paciente com esquizofrenia refratária.³⁸ Em 2011, Nicolato e colaboradores³⁹ encontraram evidência de melhora na sintomatologia negativa e na cognição em estudo aberto com

10 pacientes que receberam o acréscimo de 2 g de NAC aos antipsicóticos, em pacientes com esquizofrenia crônica, o que pode ser reproduzido naqueles com esquizofrenia refratária, sobretudo pela relação custo-benefício, favorecendo o NAC.

11. Donepezil, galantamina e rivastigmina (inibidores da acetilcolinesterase) e antipsicóticos: uma metanálise de Ribeiro⁴⁰ evidenciou que os inibidores da acetilcolinesterase podem melhorar a função executiva, embora haja a necessidade de estudos confirmatórios. A associação de 10 mg de donepezil à risperidona melhorou o quadro de sintomas negativos em pacientes com esquizofrenia crônica com alteração cognitiva.⁴¹

TÉCNICAS NEUROFISIOLÓGICAS EM ESQUIZOFRENIA REFRACTÁRIA

Pompili e colaboradores,⁴² em um artigo de revisão, demonstram vantagens da eletroconvulsoterapia, associada a antipsicóticos, também em pacientes com esquizofrenia refratária. Em pacientes em que haja maior possibilidade de prejuízo cognitivo, talvez possa haver benefícios da associação de acetilcolinesterase concomitantemente à realização do procedimento de eletroconvulsoterapia, conforme sugerido por estudo de Stryer e colaboradores.⁴³

ABORDAGENS NÃO FARMACOLÓGICAS NA ESQUIZOFRENIA REFRACTÁRIA

Abordagens psicossociais, intervenção familiar, psicoeducação familiar, psicoeducação, abordagem educativa, terapia cognitivo-comportamental, terapia suportiva, treinamento de habilidades sociais,

presença de acompanhante terapêutico e terapia ocupacional são importantes técnicas que podem amenizar as consequências da esquizofrenia refratária. Mais detalhes podem ser encontrados em outra publicação, em capítulo escrito por Bresan e colaboradores.⁴⁴

POSSÍVEIS MARCADORES BIOLÓGICOS PARA A ESQUIZOFRENIA REFRACTÁRIA

Possivelmente, a esquizofrenia refratária conta com aspectos genéticos importantes. Em nosso meio, contando com pesquisadores da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) que abordam a esquizofrenia com muita propriedade, como Belmonte-Abreu e Clarissa Gama, Kohlrausch e colaboradores⁴⁵ encontraram polimorfismos genéticos de CYP3AR e DRD3 relacionados à refratariedade a antipsicóticos em brasileiros. Molina e colaboradores⁴⁶ encontraram diferenças entre pacientes com esquizofrenia refratária e sem refratariedade, por meio de estudos com potencial de onda evocado-p300. A função dopaminérgica estriatal pré-sináptica elevada é uma característica importante da esquizofrenia. No entanto, a relação entre a dopamina e essa anormalidade à resposta aos tratamentos antipsicóticos de bloqueio de dopamina não é clara. Concluindo, em alguns pacientes com esquizofrenia, o tratamento antipsicótico pode ser ineficaz, conforme se observa em exames de neuroimagem funcional (PET-CT), porque eles não exibem a elevação da capacidade de síntese de dopamina classicamente associada com a doença; isso pode refletir uma fisiopatologia subjacente diferente ou um efeito diferencial do tratamento antipsicótico. Alterações imunológicas também podem ser importantes em pacientes

com esquizofrenia crônica e/ou refratária, conforme demonstrado em um estudo nacional que contou com autores de prestígio da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), como Teixeira e colaboradores,⁴⁸ e em estudo de Torres e colaboradores⁴⁹.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora haja a necessidade de muitos estudos, sobretudo controlados, para compreender com mais profundidade a esquizofrenia resistente ao tratamento e as alternativas terapêuticas, são fundamentais todos os esforços acadêmicos e assistenciais no sentido de amenizar o sofrimento de pacientes acometidos por essa grave condição médico-psiquiátrica, bem como de seus familiares. O emprego da clozapina e da eletroconvulsoterapia, bem como a associação de antipsicóticos a outros fármacos, o diagnóstico psiquiátrico adequado, o exame clínico, bioquímico, neurológico e de neuroimagem para se descartar transtorno mental orgânico e mesmo quadros clínico-cirúrgicos que possam agravar ou mimetizar a condição de refratariedade – além de má adesão à medicação, que pode ser outro fator que agrave ou que indique pseudorrefratariedade –, tudo isso merece ser contemplado e incorporado pelo psiquiatra para melhor tratar os pacientes com esquizofrenia resistente ao tratamento. Além disso, não se pode desprezar as alternativas psicossociais e não biológicas, como o treinamento de habilidades sociais, a terapia cognitivo-comportamental e a terapia ocupacional, que podem auxiliar com grande propriedade no manejo de tal quadro. A internação pode ser uma ferramenta importante para a condução do quadro, em determinadas situações, em hospital psiquiátrico, em ala psiquiátrica de hospital geral ou mesmo em hospi-

tal-dia ou centro de atenção psicossocial. Marcadores biológicos, sejam genéticos, sejam neuroimunológicos, eletrofisiológicos, de neuroimagem ou neuropsicológicos, precisam ser estimulados para detecção precoce, se possível, em um futuro próximo, e aplicados à clínica da esquizofrenia resistente. Todavia, como observa Alvarenga:⁵⁰

[...] às vezes, deixava, por algum tempo, meus estudos, pois continuava um ignorante quase-perfeito a respeito dessa área. Teimoso, retornava à procura desse conhecimento que me atraía. Sempre, depois de esforços prolongados, eu continuava ignorante quanto ao meu [principal objetivo] e ao seu cérebro.

Que, assim como o professor Galeão Procópio Mendonça Alvarenga,⁵⁰ possamos reconhecer que, por mais que naveguemos pelas turbulentas águas da esquizofrenia mais grave, temos de nos unir em torno dos mais vastos conhecimentos, ser teimosos para pesquisar, ajudar e reconhecer que as profundidades ainda nos revelam surpresas e desafios na busca de um tratamento mais eficiente para os pacientes com esquizofrenia refratária aos tratamentos convencionais.

REFERÊNCIAS

1. Lieberman JA, Perkins D, Belger A, Chakos M, Jarskog F, Boteva K, et al. The early stages of schizophrenia: speculations on pathogenesis, pathophysiology, and therapeutic approaches. *Biol Psychiatry*. 2001;50(11):884-97.
2. Insel TR. Rethinking schizophrenia. *Nature*. 2010; 468(7321):187-93.
3. Jarskog L, Gilmore J. Neuroprogressive theories. In: Lieberman J, Stroup TS, Perkins D, editors. *Textbook of schizophrenia*. Washington: American Psychiatric Publishing; 2006. p 137-49.
4. Meltzer HY. Defining treatment refractoriness in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1990;16(4): 563-5.

5. Elkis H, Meltzer HY. Esquizofrenia resistente. *Rev Bras Psiquiatr*. 2007;29(suppl.2):S41-7.
6. Meltzer H, Kostacoglu A. Treatment-resistant schizophrenia. In: Lieberman J, Murray R, editors. *Comprehensive care of schizophrenia: a textbook of clinical management*. London: Martin Dunitz; 2001. p. 181-203
7. Meltzer HY, Rabinowitz J, Lee MA, Cola PA, Ranjan R, Findling RL, et al. Age at onset and gender of schizophrenic patients in relation to neuroleptic resistance. *Am J Psychiatry*. 1997; 154(4):475-82.
8. Henna J, Oliveira, Mello M, Alves TM, Eizenman IB, Elkis H. Predictors of response and outcome in treatment resistant *versus* non treatment resistant schizophrenics patients. *Schizophr Res*. 1999;36(1-3):281-2.
9. Peuskens J. The evolving definition of treatment resistance. *J Clin Psychiatry*. 1999;60(Suppl 12):4-8.
10. Kane JM, Lieberman J. Maintenance pharmacotherapy in schizophrenia. In: Meltzer HY, editor. *The emergence of molecular biology and Biological Psychiatry*. New York: Raven Press; 1987. p.1103-9.
11. Neto JBB, Borgio JG, Bressan RA, Elkins H. Conceito de refratariedade em esquizofrenia. In: Bressan RA, Elkis H, organizadores. *Esquizofrenia refratária*. São Paulo: Segmento Farma; 2007. p. 27-40.
12. Brenner HD, Dencker SJ, Goldstein MJ, Hubbard JW, Keegan DL, Kruger G, et al. Defining treatment refractoriness in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1990;16(4):551-61.
13. Kane JM, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. *Arch Gen Psychiatry*. 1988;45(9):789-96.
14. The International Psychopharmacology Algorithm Project [Internet]. Nashville: IPAP; c2006 [atualizado em 27 março 2006; capturado em 1 jun. 2014]. Disponível em: <http://www.ipap.org/schiz/>.
15. Kontaxakis VP, Ferentinos PP, Havaki-Kontaxaki BJ, Pablos KG, Roukas DK, Christodoulou GN. Case studies of adjunctive agents in clozapine-resistant schizophrenic patients. *Clin Neuropharmacol*. 2005;28(1):50-3.
16. Sernyak MJ, Rosenheck R. Clinicians reasons for antipsychotic coprescribing. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(12):597-600.
17. Bazire S. *Psychotropic Drug Directory 204- The Professionals Pocket Handbook And Aide Memoire*. Dorsington: Lloyd-Reinhold Communications LLP; 2014.
18. Taylor DM, Smith L, Gee SH, Jimmi N. Augmentation of clozapine with a second antipsychotic: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 2012; 125(1):15-24.
19. Munro J, Matthiasson P, Osborne S, Travis M, Purcell S, Cobb AM, et al. Amisulpride augmentation of clozapine: an open non-randomized study in patients with schizophrenia partially responsive to clozapine. *Acta Psychiatr Scand*. 2004;110(4):292-8.
20. Chang JS, Ahn YM, Park HJ, Lee KY, Kim SH, Kang UG, et al. Aripiprazole augmentation in clozapine-treated patients with refractory schizophrenia: an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2008;69(5):720-31.
21. Tiitonen J, Wahlbeck K, Kiviniemi V. The efficacy of lamotrigine in clozapine-resistant schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res*. 2009;109(1-3):10-4.
22. de Lucena D, Fernandes BS, Berk M et al. Improvement of negative and positive symptoms in treatment-refractory schizophrenia: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial with memantine as add-on therapy to clozapine. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(10):1416-23.
23. Zoccali R, Muscatello MR, Cedro C, Dodd S, Medeiros DW, Pedrini M. The effect of mirtazapine augmentation of clozapine in the treatment of negative symptoms of schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2004;19(2):71-6.
24. Genç Y, Taner E, Candansayar S. Comparison of clozapine-amisulpride and clozapine-quetiapine combinations for patients with schizophrenia who are partially responsive to clozapine: a single-blind randomized study. *Adv Ther*. 2007; 24(1):1-13.
25. Kontaxakis VP, Ferentinos PP, Havaki-Kontaxaki BJ, Pablos KG, Pappa DA, Christodoulou GN. Risperidone augmentation of clozapine: a critical review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2006;256(6):350-5.
26. Kim SH, Jung DC, Ahn YM, Kim YS. The combined use of risperidone long-acting injection and clozapine in patients with schizophrenia non-adherent to clozapine: a case series. *J Psychopharmacol*. 2010;24(7):981-6.
27. Suzuki T, Uchida H, Watanabe K. Effectiveness of antipsychotic polypharmacy for patients with treatment refractory schizophrenia: an open-label trial of olanzapine plus risperidone for those who failed to respond to a sequential treatment with olanzapine, quetiapine and risperidone. *Hum Psychopharmacol*. 2008;23(6):455-63.
28. Brunstein MG, Ghisolfi ES, Ramos FL, Lara DR. A clinical trial of adjuvant allopurinol therapy for moderately refractory schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(2):213-9.
29. Goff DC, Brotman AW, Waites M, McCormick S. Trial of fluoxetine added to neuroleptics for tre-

- atment-resistant schizophrenic patients. *Am J Psychiatry*. 1990;147(4):492-4.
30. Mulholland C, Lynch G, King DJ, Cooper SJ. A double-blind, placebo-controlled trial of sertraline for depressive symptoms in patients with stable, chronic schizophrenia. *J Psychopharmacol*. 2003;17(1):107-12.
 31. Tiitonen J, Suokas JT, Suvisaari JM, Haukka J, Korhonen P. Polypharmacy with antipsychotics, antidepressants, or benzodiazepines and mortality in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2012;69(5):476-83.
 32. Laan W, Grobbee DE, Selten JP, Heijnen CJ, Kahn RS, Burger H. Adjuvant aspirin therapy reduces symptoms of schizophrenia spectrum disorders: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2010;71(5):520-7.
 33. Ghaleiha A, Noorbala AA, Farnaghi F, Hajiazim M, Akhondzadeh S. A double-blind, randomized, and placebo-controlled trial of buspirone added to risperidone in patients with chronic schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2010;30(6):678-82.
 34. Akhondzadeh S, Mohammadi N, Noroozian M, Karamghadiri N, Ghoreishi A, Jamshidi AH, et al. Added ondansetron for stable schizophrenia: a double blind, placebo controlled trial. *Schizophr Res*. 2009;107(2-3):206-12.
 35. Zhang ZJ, Kang WH, Li Q, Wang XY, Yao SM, Ma AQ. Beneficial effects of ondansetron as an adjunct to haloperidol for chronic, treatment-resistant schizophrenia: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Schizophr Res*. 2006;88(1-3):102-10.
 36. Levkovitch Y, Mendlovich S, Riwkes S, Braw Y, Levkovitch-Verbin H, Gal G, et al. A double-blind, randomized study of minocycline for the treatment of negative and cognitive symptoms in early-phase schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2010;71(2):138-49.
 37. Emsley R, Oosthuizen P, van Rensburg SJ. Clinical potential of omega-3 fatty acids in the treatment of schizophrenia. *CNS Drugs*. 2003;17(15):1081-91.
 38. Bulut M, Savas HA, Altindag A, Virit O, Dalkilic A. Beneficial effects of N-acetylcysteine in treatment resistant schizophrenia. *World J Biol Psychiatry*. 2009;10(4 Pt 2):626-8.
 39. Nicolato R, Couto T, Souza A. Use of NAC in patients with schizophrenia: preliminary results in private practice. In: *Proceedings of the 1st Schizophrenia International Research Society South America Meeting*; 2011 Aug 5-7; São Paulo, Brasil. *Rev Psiq Clínica*. 2011;38(supl 1):40.
 40. Ribeiz SR, Bassitt DP, Arrais JÁ, Avila R, Steffens DC, Bottino CM. Cholinesterase inhibitors as adjunctive therapy in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder: a review and meta-analysis of the literature. *CNS Drugs*. 2010;24(4):303-17.
 41. Akhondzadeh S, Gerami M, Noroozian M, Karamghadiri N, Ghoreishi A, Abbasi SH, et al. A 12-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil adjunctive treatment to risperidone in chronic and stable schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008;32(8):1810-5.
 42. Pompili M, Lester D, Dominici G, Longo L, Marconi G, Forte A, et al. Indications for electroconvulsive treatment in schizophrenia: a systematic review. *Schizophr Res*. 2013;146(1-3):1-9.
 43. Stryker R, Ophir D, Bar F, Spivak B, Weizman A, Strous RD. Rivastigmine treatment for the prevention of electroconvulsive therapy-induced memory deficits in patients with schizophrenia. *Clin Neuropharmacol*. 2012;35(4):161-4.
 44. Bressan VR, Daltio CS, Bressan RA. Intervenções não farmacológicas na esquizofrenia refratária. In: Bressan RA, Elks H, editores. *Esquizofrenia refratária*. São Paulo: Segmento Farma; 2007. p. 74-94.
 45. Kohlrausch FB, Gama CS, Lobato MI, Belmonte-de-Abreu P, Callegari-Jacques SM, Gesteira A, et al. Naturalistic pharmacogenetic study of treatment resistance to typical neuroleptics in European-Brazilian schizophrenics. *Pharmacogenet Genomics*. 2008;18(7):599-609.
 46. Molina V, Reig S, Sanz J, Palomo T, Benito C, Sarramea F, et al. Differential clinical, structural and P300 parameters in schizophrenia patients resistant to conventional neuroleptics. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008;32(1):257-66.
 47. Demjaha A, Murray RM, McGuire PK, Kapur S, Howes OD. Dopamine synthesis capacity in patients with treatment-resistant schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2012;169(11):1203-10.
 48. Teixeira AL, Reis HJ, Nicolato R, Brito-Melo G, Correa H, Teixeira MM, et al. Increased serum levels of CCL11/eotaxin in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008;32(3):710-4.
 49. Torres KC, Souza BR, Miranda DM, Nicolato R, Neves FS, Barros AG, et al. The leukocytes expressing DARPP-32 are reduced in patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009;33(2):214-9.
 50. Alvarenga, GPM. *Homem: animal de duas cabeças*. Belo Horizonte: SOGRAFE; 2007.

Números de páginas seguidos de *t* referem-se a tabelas, *q* a quadros e *f* a figuras.

A

Abordagens psicossociais, 191-200
 etapas do programa de 12 sessões da
 terapia psicológica integrada
 para esquizofrenia (IPT), 194t
 etapas dos subprogramas, 195-199
 comunicação verbal, 197-198
 diferenciação cognitiva, 195-196
 habilidades sociais, 198
 percepção social, 197
 programa de terapia integrada:
 subprograma de diferenciação
 cognitiva – jogo com cartões,
 196f
 psicoeducação, 195
 resolução de problemas interpessoais,
 198-199
 programa de terapia psicológica
 integrada para esquizofrenia,
 193f
 terapia psicológica integrada para
 esquizofrenia, 192-195
 Abuso de substâncias *ver* Comorbidades
 Acetato de metilazoximetanol, 56
 Adenosina *ver* Esquizofrenia,
 neurobiologia da
 Amisulprida, 160-161
 contraindicações, 161
 efeitos colaterais, 160-161
 indicações, 160
 mecanismo de ação, 160
 posologia, 160

ver também Tratamento farmacológico
 Ampaquinas, 170
ver também Tratamento farmacológico
 Anfetamina, 56
ver também Esquizofrenia, modelos
 animais
 Anticoncepcionais, uso de, 233
ver também Esquizofrenia, gestação
 Aripiprazol, 162, 166-167
 crianças e idosos, 167
 gestação e lactação, 167
 indicações, 167
 mecanismo de ação, 166-167
 na infância e na adolescência, 216-217
 posologia, 167
 superdosagem, 167
ver também Tratamento farmacológico
 Asenapina, 167-168
 interações medicamentosas, 168
 posologia, 168
 superdosagem, 168
ver também Tratamento farmacológico

B

Bifeprunox, 169
ver também Tratamento farmacológico
 Brexpiprazol, 169
ver também Tratamento farmacológico

C

Cariprazina, 169
 efeitos colaterais, 169

- mecanismo de ação, 169
 - posologia, 169
 - ver também* Tratamento farmacológico
 - Clorpromazina, 136-137
 - contraindicações, 136
 - crianças e idosos, 137
 - gestação e lactação, 137
 - indicações, 136
 - mecanismo de ação, 136
 - posologia, 136
 - precauções, 136
 - superdosagem, 136-137
 - ver também* Tratamento farmacológico
 - Clozapina, 152-155
 - algumas combinações com clozapina
 - em casos de refratariedade com possíveis resulta dos favoráveis, 246-248
 - critérios de remissão de acordo com a PANSS, 153t
 - dosagem recomendada (VO) de antipsicóticos selecionados no tratamento da fase aguda, 153t
 - efeitos colaterais no sistema
 - cardiovascular, 155t
 - hematológico, 155t
 - na infância e na adolescência, 217
 - principais efeitos colaterais dos ASG, 154t
 - utilização da clozapina e/ou eletroconvulsoterapia, 155-156
 - ver também* Tratamento farmacológico
 - Comorbidades, 29-31, 107-115, 117-127
 - o papel do sistema do ativador do plasminogênio, 107-115
 - abuso de substâncias, 111-112, 204-205
 - alterações sexuais e reprodutivas, 112-113
 - ativador do plasminogênio e o coágulo, 108f
 - comorbidades relacionadas
 - à hiper-homocisteinemia, 110-111
 - à hiperinsulinemia, 109-110
 - diagnóstico, 113q
 - doenças inflamatórias e doenças autoimunes, 112
 - risco diminuído para neoplasias, 113-114
 - tromboembolismo venoso e doença arterial, 107-109
 - psiquiátricas na esquizofrenia, 117-127
 - dependência de álcool e outras drogas, 123-124
 - depressão, 118
 - critérios (CID-10) para depressão pós-esquizofrenia (F20.4), 124q
 - prevalências das comorbidades psiquiátricas na esquizofrenia, 125f
 - transtornos de ansiedade, 118-123
 - fobia social, 119-121
 - pânico, 121-122
 - transtorno obsessivo-compulsivo, 122-123
 - Comportamento suicida na esquizofrenia, 201-209
 - comportamento suicida, 201-202
 - epidemiologia do comportamento suicida na esquizofrenia, 202-205
 - abuso de substâncias e/ou álcool, 204-205
 - comorbidade, 203
 - fatores biológicos, 202-203
 - fatores de risco para o comportamento suicida, 203-204
 - fatores de risco e de proteção para o suicídio em pacientes com esquizofrenia, 207t
 - fluxograma de tomada de decisão ante o risco de suicídio em pacientes com esquizofrenia, 206f
 - prevenção, 207-208
 - tratamento, 205-206
- ## D
- Dependência *ver* Comorbidades
 - Depressão *ver* Comorbidades
 - Dopamina *ver* Esquizofrenia, neurobiologia da
- ## E
- Esquizofrenia,
 - contribuições da neuropsicologia, 87-93
 - alterações cognitivas
 - como uma manifestação primária na esquizofrenia, 88
 - na esquizofrenia no curso da doença, 89-90
 - na esquizofrenia são globais ou específicas, 88-89

- prática da avaliação neuropsicológica da esquizofrenia, 90
- reabilitação neuropsicológica, 91
- crônica, 220-222
 - características clínicas da esquizofrenia crônica em idosos, 220
 - comorbidades
 - clínicas e mortalidade, 220-221
 - psiquiátricas, 220
 - declínio cognitivo e demência, 221-222
- de início tardio, 222-224
 - características clínicas, 222
 - declínio cognitivo e demência, 223-224
 - diagnóstico diferencial, 224
 - epidemiologia, 222
 - exames
 - de rastreio em caso de psicose de início tardio, 223t
 - laboratoriais, 223
 - neuroimagem, 222-223
- epidemiologia e custos da, 25-35
 - comorbidades, 29-31
 - custos, 32-33
 - DSM-5, 31-32
 - espectro das psicoses, 31f
 - estudos de prevalência, 25-27
 - fatores de risco, 27-29
 - sintomas psicóticos em amostra de população em geral (n=1.464) de São Paulo, 26f
- gestação, 231-239
 - amamentação em mulheres com esquizofrenia, 237
 - dados epidemiológicos, 232-233
 - gestação em mulheres com esquizofrenia, 232
 - o efeito da esquizofrenia nos desfechos gestacionais, 234
 - o efeito da gestação no curso da esquizofrenia, 233-234
 - o impacto da esquizofrenia nos desfechos perinatais, 234
 - outros tratamentos para a esquizofrenia na gravidez, 237
 - pré-natal, parto e puerpério, 234-235
 - uso de anticoncepcionais em casos de esquizofrenia, 233
 - uso de antipsicóticos na gravidez, 235-236
- histórico do conceito de, 17-23
 - classificações psiquiátricas atuais, o conceito de esquizofrenia em, 20-22
 - diretrizes diagnósticas da CID-10 para esquizofrenia, 22q
 - sintomas de primeira e segunda ordem de Kurt Schneider, 21q
- modelos animais de, 53-62
 - induzidos por manipulação química, 54-56
 - acetato de metilazoximetanol, 56
 - anfetamina, 56
 - antagonistas por receptores NMDA, 54-56
 - modelos genéticos, 56-57
 - validades preditiva, de face e de construto, 54t
- modelos de alteração no neurodesenvolvimento, 57
 - de estresse pré-natal, 57-58
 - induzido
 - por desnutrição materna, 59
 - por infecção materna, 58-59
 - por lesão, 60
 - privação materna, 59-60
- na infância e na adolescência, 211-218
 - comorbidade, 215
 - conceito e quadro clínico, 212-213
 - critérios diagnósticos da esquizofrenia, 214q-215q
 - diagnóstico diferencial, 213-215
 - prevalência e epidemiologia, 213
 - tratamento, 215-217
 - não psicofarmacológico, 215
 - psicofarmacológico, 215-217
 - antipsicóticos, 216-217
 - aripiprazol, 216-217
 - olanzapina, 216
 - quetiapina, 216
 - risperidona, 216
 - ziprasidona e clozapina, 217
- neurobiologia da, 45-51
 - adenosina e o sistema purinérgico, 49
 - glicina e serina, 48
 - glutamato, 46
 - interação, 46-49
 - glicina, serina e glutamato, 48-49
 - glutamato e dopamina, 46-48
 - perspectivas, 49-50
 - serotonina, 49

- teoria dopaminérgica e dopamina, 45-46
- neuroimagem, 75-86
 - alterações cerebrais precedendo o desenvolvimento da psicose, 82-83
 - indicações para a solicitação de exames de neuroimagem na avaliação do paciente psicótico, 83-84, 84t
 - perspectivas futuras, 84-85
 - principais achados em neuroimagem em esquizofrenia, 77-82
 - alterações morfométricas cerebrais, 78-79, 79t
 - avaliação do conectoma cerebral na esquizofrenia, 81-82
 - estudos com PET e SPECT, 82
 - estudos de ressonância magnética funcional, 80-81
 - estudos empregando imagem por tensor de difusão, 79-80
 - técnicas de imagem cerebral, 75-77
 - neuroimagem
 - estrutural, 76
 - funcional, 76-77
 - molecular, 77
- no idoso, 219-229
 - discinesia tardia, 226-227
 - principais modificações farmacocinéticas em pacientes geriátricos, 225t
 - subdivisão de idosos com quadros de esquizofrenia, 219f
 - tratamento farmacoterápico da esquizofrenia crônica e da esquizofrenia de início tardio, 225
- psicopatologia e diagnóstico da, 37-44
 - aspectos psicopatológicos, 37
 - conceito, 43-44
 - diagnóstico, 42-44
 - critérios diagnósticos do DSM-5, 42-43, 42q
 - diagnóstico diferencial, 43
 - sintomas negativos, 41-42, 46f
 - afeto embotado, 46f
 - anedonia, 46f
 - declínio cognitivo, 46f
 - estado hipoglutamatérgico, 46f
 - retraimento social, 46f
 - sintomas positivos, 37-41
 - alucinações, 46f
 - de desorganização, 40-41, 46f
 - delírios, 46f
 - estado hiperglutamatérgico, 46f
 - psicóticos, 37-40
- resistente ao tratamento, 241-253
 - abordagens não farmacológicas na esquizofrenia refratária, 249
 - algumas combinações com clozapina em casos de refratariedade com possíveis resulta dos favoráveis, 246-248
 - fatores
 - desfavoráveis à associação de antipsicóticos, 246q
 - favoráveis à associação de antipsicóticos, 246q
 - motivos
 - apropriados para a associação de antipsicóticos, 247q
 - inapropriados para a associação de antipsicóticos, 247q
 - outras combinações
 - com clozapina, 246-248
 - de antipsicóticos, 248
 - combinação de antipsicóticos com medicações sem efeito antipsicótico direto, 248-249
 - escala de classificação de resposta e resistência ao tratamento em esquizofrenia, 244t
 - fases da esquizofrenia, 242t
 - possíveis marcadores biológicos para a esquizofrenia refratária, 249-250
 - técnicas neurofisiológicas em esquizofrenia refratária, 249

F

- Flufenazina, 143-144
 - contraindicações, 144
 - crianças e idosos, 144
 - efeitos colaterais, 143
 - gestação e lactação, 144
 - indicações, 144
 - mecanismo de ação, 143
 - posologia, 143
 - precauções, 144
 - superdosagem, 144
 - ver também* Tratamento farmacológico

Fobia social *ver* Comorbidades

G

Genética e esquizofrenia, 63-73

estudos

de associação, 70-71

genético-epidemiológicos, 64

estimativa de componente genético,
67

modelos de herança ou padrões de
transmissão gênica, 67

moleculares, 68-70

investigações genéticas, 63-64

estudos em

adotivos, 66-67

famílias, 64-65, 65t

gêmeos, 65-66, 66t

principais análises em genética molecular,
70

principais tipos de alterações ocorridas no
DNA, 70

resultados de estudos moleculares em
esquizofrenia, 71-72

Glicina, 170

ver também Esquizofrenia, neurobiologia
da

ver também Tratamento farmacológico

Glutamato *ver* Esquizofrenia, neurobiologia da

H

Haloperidol, 138-139

contraindicações, 138

efeitos colaterais, 139

gestação, lactação, crianças e idosos, 139

indicações, 138

mecanismo de ação, 138

posologia, 139

precauções, 139

superdosagem, 139

ver também Tratamento farmacológico

L

Levomepromazina, 137-138

contraindicações, 137-138

efeitos colaterais, 138

gestação, lactação, crianças e idosos, 138

indicações, 137

mecanismo de ação, 137

posologia, 138

precauções, 138

superdosagem, 138

ver também Tratamento farmacológico

Lurasidona, 168-169

efeitos colaterais, 168

gestação, 169

mecanismo de ação, 168

posologia, 168-169

ver também Tratamento farmacológico

O

Olanzapina, 158

contraindicações, 158

efeitos colaterais, 158

indicações, 158

na infância e na adolescência, 216

posologia, 158

ver também Tratamento farmacológico

P

Paliperidona, 157-158

contraindicações, 157

efeitos colaterais, 158

gestação e amamentação, 157

idosos e crianças, 158

indicações, 157

mecanismo de ação, 157

posologia, 157

precauções, 157

situações especiais, 158

ver também Tratamento farmacológico

Pimozida, 140-142

contraindicações, 141

crianças e idosos, 141-142

efeitos colaterais, 141

gestação e amamentação, 141

indicações, 141

mecanismo de ação, 141

posologia, 141

precauções, 142

superdosagem, 141

ver também Tratamento farmacológico

Pipotiazina, 139-140

contraindicações, 140

efeitos colaterais, 140

gestação, 140

idosos, 140

indicações, 140

posologia, 140

superdosagem, 140

ver também Tratamento farmacológico

Primeiro episódio psicótico, 95-105

as funções cognitivas do PER, 100-101

critérios de risco muito alto (UHR) para psicose, 96q
 diagnóstico diferencial com quadros orgânicos, 97-99
 métodos diagnósticos, 99-100
 o período pré-psicótico ou de risco para psicose, 95-96
 o uso de substâncias psicoativas no PEP, 97
 psicose ou esquizofrenia?, 96
 tratamento, 101-104
 descrição dos principais antipsicóticos utilizados no primeiro episódio psicótico, 102t
 importância da intervenção precoce, 101
 intervenção precoce no primeiro episódio psicótico, 103q
 intervenções psicossociais, 103
 o tratamento farmacológico do PEP, 101-103

Q

Quetiapina, 158-159
 contraindicações, 159
 efeitos colaterais, 159
 indicações, 159
 mecanismo de ação, 159
 na infância e na adolescência, 216
 posologia, 159
 ver também Tratamento farmacológico

R

Risperidona, 156-157, 216
 contraindicações, 156
 efeitos colaterais, 156
 indicações, 156
 na infância e na adolescência, 216
 posologia, 156
 risperidona de ação prolongada, 156-157
 ver também Tratamento farmacológico

S

Serina *ver* Esquizofrenia, neurobiologia da
 Serotonina *ver* Esquizofrenia, neurobiologia da
 Sistema purinérgico *ver* Esquizofrenia, neurobiologia da
 Sulpirida, 161-162
 contraindicações, 161-162
 crianças e idosos, 162
 gestação e lactação, 162

indicações, 161
 mecanismo de ação, 161
 posologia, 161
ver também Tratamento farmacológico

T

TCC *ver* Terapia cognitiva para esquizofrenia
 Terapia cognitiva para esquizofrenia, 183-190
 abordando o delírio, 184
 a fenomenologia e a TCC, 185-186
 o papel das emoções, 184-185
 pontos-chave das psicoterapias para esquizofrenia, 183-
 aliança terapêutica, 183-184
 confrontar o delírio, 184
 desenvolvendo outra explicação para o delírio, 184
 reduzindo o impacto dos sintomas positivos, 184
 qual o mecanismo de ação da TCC?, 185
 técnica do reforço das estratégias de enfrentamento, 189
 técnicas da TCC para a esquizofrenia, 186-189
 módulos, 187-189
 parte cinco: avaliação das pressuposições disfuncionais a respeito de si mesmo e dos outros, 188
 parte dois: estratégias cognitivas e comportamentais para o manejo das experiências psicóticas e atitudes impulsivas, 187
 parte quatro: estratégia para o manejo das alucinações, 188
 parte seis: estabelecimento de novas perspectivas para os problemas individuais e autorregulação dos sintomas psicóticos, 188-189
 parte três: novas perspectivas sobre a natureza das experiências psicóticas, 187-188
 parte um: aliança terapêutica e avaliação, 187
 técnica de normalização, 186-187
 Tioridazina, 142-143
 contraindicações, 143
 crianças e idosos, 143
 efeitos colaterais, 142
 indicações, 142

- lactação, 143
- mecanismo de ação, 142
- posologia, 142
- precauções, 143
- superdosagem, 143
- ver também* Tratamento farmacológico
- Transtorno de ansiedade *ver* Comorbidades
- Transtorno de pânico *ver* Comorbidades
- Transtorno obsessivo-compulsivo *ver* Comorbidades
- Tratamento farmacológico
 - antipsicóticos de primeira geração, 129-146
 - de alta potência, ou incisivos, 130t
 - de baixa potência, ou sedativos, 130t
 - fases do tratamento, 129-136
 - fase aguda, 131-133
 - escolha do antipsicótico, a, 131-132
 - indicações para internação, 131
 - manejo dos antipsicóticos de primeira geração, 132-133
 - medicamentos adjuvantes, 133
 - monoterapia, ajuste de dose, duração adequada e controle da adesão, 133
 - objetivos do tratamento, 131
 - tempo de resposta ao tratamento com antipsicóticos de primeira geração, 133
 - troca de antipsicótico, 133
 - fase de estabilização, 134
 - fase de manutenção, 134-136
 - antipsicóticos de primeira geração injetáveis de depósito, 134-135
 - apresentação de antipsicóticos de depósito, dose na fase de manutenção e intervalo de doses, 135t
 - duração do tratamento, 135-136
 - farmacovigilância, 135
 - número de episódios *versus* suspensão do medicamento, 135t
 - objetivos da fase de estabilização do tratamento da esquizofrenia, 134t
 - fases evolutivas referentes ao curso da esquizofrenia, 130f
 - propriedades específicas dos antipsicóticos de primeira geração, 136-145
 - apresentação na forma *depot*, 139
 - indicações, 139
 - contraindicações, 139
 - antipsicóticos de segunda geração, 147-163
 - 5HT no neurônio, 149f
 - algoritmo IPAP acessado em junho de 2014, 151f
 - algoritmo para o tratamento da esquizofrenia, 150
 - efeitos da ocupação dos receptores, 150t
 - família dos receptores dopaminérgicos de acordo com a nomenclatura atual, 149f
 - monoterapia com ASG: ajuste de dose, duração adequada e controle da adesão, 150-152
 - os cinco tipos de receptores de dopamina e sua distribuição no SNC, 148t
 - particularidades dos efeitos dos diferentes receptores serotoninérgicos, 148t
 - propriedades específicas dos ASGs, e/ou eletroconvulsoterapia, 156
 - psicofarmacologia dos ASGs, 147-150
 - refratariedade, 152-162
 - tempo de resposta ao tratamento com ASGs, 152
 - troca do antipsicótico, 152
 - tratamento da esquizofrenia refratária com clozapina, 152-156
 - antipsicóticos de terceira geração, 165-171
 - além da dopamina: uma nova hipótese, 166
 - novas descobertas: o papel do glutamato, 165-166
 - Tratamentos biológicos não farmacológicos para esquizofrenia, 173-182
 - eletroconvulsoterapia, 176
 - estimulação magnética transcraniana, 176-177
 - exercício físico, 177-178
 - funcionamento

- cerebral, 174-175
- cognitivo, 173-174
- reabilitação cognitiva, 178-179

Trifluoperazina, 144-145

- contraindicações, 145
- crianças e idosos, 145
- efeitos colaterais, 144
- gestação e lactação, 145
- indicações, 144
- mecanismo de ação, 144
- posologia, 144-145
- superdosagem, 145

ver também Tratamento farmacológico

Tromboembolismo venoso *ver*
Comorbidades

Z

Ziprasidona, 159-160

- contraindicações, 160
- efeitos colaterais, 160
- indicações, 160
- na infância e na adolescência, 217
- posologia, 160
- ver também* Tratamento farmacológico